APTIMA COMBO 2 Assay

Zur Verwendung in der *In-vitro*-Diagnostik.

Nur zum US-Export.

Allgemeine Informationen 2

Verwendungszweck 2
Zusammenfassung und Testerklärung 2
Testprinzip 3
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 4
Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien 7
Probenentnahme und -lagerung 8

Testauswertung — Qualitätskontrolle/Patientenergebnisse 39
Einschränkungen 42
Sollwerte mit DTS-Systemen 45
Klinische Leistung des Assays auf den DTS-Systemen 47
Analytische Leistung der DTS-Systeme 70
Klinische Probenübereinstimmung mit dem TIGRIS DTS System . . 74
Analytische Leistung des Assays auf dem TIGRIS DTS System . . . 81
Analytische Leistung des PANTHER Systems 85
Literatur 88

DTS-Systeme 11
Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien ... 11
Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien 12
Optionale Materialien 13
Testverfahren mit DTS-Systemen 14
Verfahrenshinweise 20

PANTHER System 31
Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien ... 31
Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien 32
Optionale Materialien 33
Testverfahren mit dem PANTHER System 34
Verfahrenshinweise 37

TIGRIS DTS System 24
Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien ... 24
Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien 25
Optionale Materialien 26
Testverfahren mit dem TIGRIS DTS System 26
Verfahrenshinweise 29

Allgemeine Informationen

Verwendungszweck

Der APTIMA COMBO 2 Assay ist ein Targetamplifikationstest mithilfe von Nukleinsäuresonden, der Target Capture zum qualitativen *In-vitro*-Nachweis und zur Differenzierung von ribosomaler RNA (rRNA) aus *Chlamydia trachomatis* (CT) und/oder *Neisseria gonorrhoeae* (GC) verwendet und als Hilfsmittel bei der Diagnose von Chlamydien- und/oder Gonokokkeninfektionen des Urogenitalsystems mithilfe des TIGRIS DTS Systems, des PANTHER Systems oder der halbautomatischen Geräteder DTS Systems wie angegeben dient. Der Assay kann für Tests mit den folgenden Probentypen von symptomatischen Personen verwendet werden: vom Arzt entnommene endozervikale, vaginale und männliche urethrale Abstrichproben sowie weibliche und männliche Urinproben. Der Assay kann für Tests mit den folgenden Probentypen von asymptomatischen Personen verwendet werden: vom Arzt entnommene endozervikale, vaginale und männliche urethrale Abstrichproben, von der Patientin (selbst) durchgeführte vaginale Abstriche[1] sowie weibliche und männliche Urinproben. Dieser Assay ist auch zum Test von gynäkologischen Proben von symptomatischen und asymptomatischen Patientinnen bestimmt. Diese in Fläschchen mit PreservCyt-Lösung gesammelten endozervikalen Proben können sowohl vor als auch nach der Papanicolaou-Bearbeitung getestet werden. Der Test von Proben nach der Papanicolaou-Bearbeitung ist ausschließlich auf Proben beschränkt, die mit dem ThinPrep 2000-System bearbeitet wurden.

[1]Von der Patientin (selbst) durchgeführte vaginale Abstriche sind eine Diagnoseoption für Frauen, wenn anderweitig keine gynäkologische Untersuchung indiziert ist. Das Vaginaltupfer-Probenentnahmekit ist nicht für den Gebrauch zu Hause bestimmt.

Zusammenfassung und Testerklärung

Chlamydia trachomatis (CT)- und *Neisseria gonorrhoeae* (GC)-Infektionen sind weltweit zwei der häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen. Allein in den Vereinigten Staaten wurden den Centers for Disease Control im Jahre 2010 schätzungsweise 1.307.893 Neuinfektionen mit CT (426,0 Fälle pro 100.000 Einwohner) und 309.341 Neuinfektionen mit GC (100,8 pro 100.000 Einwohner) gemeldet (5).

Chlamydiae sind unbewegliche, Gram-negative, obligat intrazelluläre Bakterien. Die CT-Spezies besteht aus 15 Serovaren (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 und L3), die eine Erkrankung beim Menschen verursachen können (34). Die Serovaren D bis K sind die Hauptursache von genitalen Chlamydieninfektionen beim Mann und bei der Frau (26). *C. trachomatis* kann nicht-gonorrhoische Urethritis, Epididymitis, Proktitis, Zervizitis, akute Salpingitis und PID (entzündliche Beckenerkrankungen) verursachen (3, 15, 28, 29). *C. trachomatis*-Infektionen sind oft asymptomatisch bei Männern und Frauen. Bei Neugeborenen von infizierten Müttern besteht ein signifikant höheres Risiko für Einschlusskonjunktivitis und Chlamydien-Pneumonie (1, 11, 27).

In der Vergangenheit wurden mehrere Verfahren zum CT-Nachweis im klinischen Labor verwendet, darunter Zellkulturen, direkte Fluoreszenz-Antikörpertests und Enzymimmunoassays (EIA). Die neueren Methoden zum CT-Nachweis umfassen direkte DNA-Sondentests und Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs)/DNA-Sondentests. Zellkulturen galten einst als „Goldstandard“ zum Nachweis von CT. Kulturen sind zwar spezifisch, aber wissenschaftliche Publikationen haben belegt, dass NAAT-DNA-Sondentechnologien eine höhere klinische Sensitivität als Kulturen haben (2, 9, 17, 30). Aufgrund ihrer geringeren klinischen Sensitivität und der Leistungsvariation zwischen den Labors sind Kulturen in vielen Labors von direkten DNA-Sondentests und NAATs abgelöst worden.

N. gonorrhoeae ist der Erreger von Gonorrhö. *N. gonorrhoeae* sind unbewegliche, Gram-negative Diplokokken. Der Großteil der Gonorrhöinfektionen sind unkomplizierte Infektionen des unteren Genitaltrakts, die asymptomatisch sein können. Wenn sie bei Frauen jedoch unbehandelt bleiben, können sie aszendieren und entzündliche Beckenerkrankungen (PID) verursachen. PID kann sich als Endometritis, Salpingitis, Beckenperitonitis und Tuboovarialabszess manifestieren. Bei einem kleineren Prozentsatz von Personen mit Gonokokkeninfektionen kann sich eine disseminierte Gonokokkeninfektion (DGI) entwickeln (14, 20).

Die herkömmliche Diagnose einer GC-Infektion erfordert eine Isolierung des Organismus auf Selektivmedien oder die Beobachtung von Diplokokken in nach Gram gefärbten Ausstrichen (16). Die Kulturmethoden können eine gute klinische Sensitivität aufweisen, sind aber hochgradig abhängig von der vorschriftsmäßigen Probenhandhabung. Die falsche Probenlagerung und falscher Probentransport kann zum Verlust der Lebensfähigkeit des Organismus führen und falsch negative Testergebnisse produzieren. Außerdem können eine unsachgemäße Probenentnahme, toxisches Probenentnahmematerial und die Wachstumshemmung durch Bestandteile der Körpersekrete ebenfalls zu falsch negativen Testergebnissen führen (7, 18). Häufig verwendete Nicht-Kultur-Verfahren zum GC-Nachweis umfassen direkte DNA-Sondentests und Nukleinsäure-Amplifikationstests (nucleic acid amplification tests, NAATs).

NAATs der ersten Generation für CT und GC waren mit technologischen Problemen verbunden, die sich einschränkend auf ihre Leistung auswirkten. Zu diesen Problemen gehören eine umständliche Probenbearbeitung und eine Hemmung der Proben, die falsch negative Testergebnisse produzieren kann (6, 10, 13, 19, 25, 31, 32, 33). Der APTIMA COMBO 2 Assay ist ein NAAT der zweiten Generation, der die Technologien Target Capture, transkriptionsvermittelte Amplifikation (Transcription-Mediated Amplification, TMA) und Dual Kinetic Assay (DKA) zur Rationalisierung der Probenbearbeitung, zur Target-rRNA-Amplifikation und zum Nachweis von Amplikon verwendet. Neuere Studien zum Vergleich der Leistung und Hemmung der Proben von verschiedenen Amplifikationssystemen haben die Vorteile der Technologien Target Capture, TMA und DKA nachgewiesen (8, 12). Der APTIMA COMBO 2 Assay weist CT- und/oder GC-rRNA qualitativ in vom Arzt entnommenen endozervikalen, vaginalen und männlichen urethralen Abstrichproben, von den Patienten (selbst) durchgeführten vaginalen Abstrichen, in Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und in weiblichen und männlichen Urinproben von symptomatischen und asymptomatischen Personen nach.

Testprinzip

Der APTIMA COMBO 2 Assay kombiniert die Technologien Target Capture, TMA und DKA.

Die Proben werden in ihren jeweiligen Probentransportröhrchen gesammelt. Die Transportlösungen in diesen Reaktionsröhrchen setzen die rRNA-Targets frei und schützen sie vor Abbau während der Lagerung. Bei der Durchführung des APTIMA COMBO 2 Assays im Labor werden die Target-rRNA-Moleküle durch Verwendung von Fänger-Oligomeren mittels Target Capture mit magnetischen Mikropartikeln von den Proben isoliert. Die Fänger-Oligomere enthalten Sequenzen, die zu spezifischen Bereichen der Targetmoleküle komplementär sind, sowie Deoxyadenosinreste. Für jedes Target wird ein separates Fänger-Oligomer verwendet. Während des Hybridisierungsschritts binden sich die sequenzspezifischen Regionen der Fänger-Oligomere an spezifische Regionen der Targetmoleküle. Das Capture des Fänger-Oligomer-Target-Komplexes aus der Lösung erfolgt dann durch Verminderung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur. Diese Temperatursenkung ermöglicht das Auftreten einer Hybridisierung zwischen dem Desoxyadenosinbereich auf dem Fänger-Oligomer und den Polydesoxythymidin-Moleküle, die kovalent an die Magnetpartikel gebunden sind. Diese Mikropartikel, einschließlich die an sie gebundenen Targetmoleküle, werden mit Hilfe von Magneten zur Seite des

Reaktionsgefäßes gezogen und der Überstand wird aspiriert. Die Partikel werden gewaschen, um Restprobenmatrix zu entfernen, die Amplifikationsreaktionshemmer enthalten können. Nach Abschluss der Target-Capture-Schritte sind die Proben zur Amplifikation bereit.

Target-Amplifikationsassays basieren auf der Fähigkeit von komplementären Oligonukleotid-Primern zur Bindung an spezifischen Stellen (Annealing) und zur Ermöglichung einer enzymatischen Amplifikation der Target-Nukleinsäurestränge. Der APTIMA COMBO 2 Assay repliziert eine spezifische Region der 23S rRNA von CT und eine spezifische Region der 16S rRNA von GC über DNA-Intermediate. Für jedes Targetmolekül wird eine spezifische Reihe von Primern verwendet. Der Nachweis der rRNA-Amplifikationsproduktsequenzen (Amplikon) wird durch Nukleinsäurehybridisierung erbracht. Einsträngige chemilumineszierende DNA-Sonden, die komplementär zu einer Region jedes Target-Amplikons sind, werden mit verschiedenen Acridiniumestermolekülen markiert. Die markierten DNA-Sonden vereinigen sich mit Amplikon und bilden stabile RNA:DNA-Hybride. Das Selektionsreagenz differenziert die hybridisierte von der nicht hybridisierten Sonde und eliminiert somit die Erzeugung eines Messsignals von einer nicht hybridisierten Sonde. Während des Nachweissschritts wird Licht, das von den markierten RNA:DNA-Hybriden emittiert wird, als Photonensignale in einem Luminometer gemessen und als relative Lichteinheiten (Relative Light Units, RLU) berichtet. Bei DKA ermöglichen Unterschiede in den kinetischen Profilen der CT- und GC-markierten Sonden die Signaldifferenzierung; kinetische Profile werden von Messungen der Photonenausgabe während der Nachweisablesezeit abgeleitet. Die chemilumineszierende Nachweisreaktion für das CT-Signal hat eine sehr schnelle Kinetik und ist vom „Flasher"-Kinetiktyp. Die chemilumineszierende Nachweisreaktion für das GC-Signal ist relativ langsamer und ist vom „Glower"-Kinetiktyp. Die Testergebnisse werden nach einem Grenzwert auf der Grundlage der Gesamtanzahl der RLU und des kinetischen Kurventyps ermittelt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

A. Zur Verwendung in der *In-vitro*-Diagnostik.

B. Zusätzliche spezifische Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Verfahren zur Einschränkung von Kontamination für das TIGRIS DTS System finden Sie in der *Bedienungsanleitung des TIGRIS DTS Systems (TIGRIS DTS System Operator's Manual).*

C. Zusätzliche spezifische Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Verfahren zur Einschränkung von Kontamination für das PANTHER System finden Sie in der *Bedienungsanleitung des PANTHER Systems (PANTHER System Operator's Manual).*

Laborbezogen

D. Der Assay wurde nicht an Patientenpopulationen mit einer niedrigen Prävalenz von CT-Erkrankungen geprüft. Die Leistungsfähigkeit bei niedriger Prävalenz ist daher unbestimmt.

E. Nur die im Lieferumfang enthaltenen oder angegebenen Einweg-Laborprodukte verwenden.

F. Die normalen Vorsichtsmaßnahmen im Labor ergreifen. In den ausgewiesenen Arbeitsbereichen nicht essen, trinken oder rauchen. Ungepuderte Einweghandschuhe, Augenschutz und Laborkittel beim Umgang mit Proben und Kitreagenzien tragen. Nach der Handhabung von Proben und Kitreagenzien die Hände gründlich waschen.

G. **Warnung: Reiz- und Ätzstoffe:** Kontakt von Auto Detect 1 und Auto Detect 2 mit der Haut, den Augen und Schleimhäuten vermeiden. Bei Kontakt dieser Flüssigkeiten mit der

Haut oder den Augen den betroffenen Bereich mit Wasser abwaschen. Bei Verschüttung dieser Flüssigkeiten mit Wasser verdünnen und aufwischen.

H. Arbeitsflächen, Pipetten und andere Geräte müssen regelmäßig mit einer 2,5%igen bis 3,5%igen (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung dekontaminiert werden.

Spezifisch für DTS-Systeme

I. Ein getrennter Bereich für DKA wird dringend empfohlen, um die Amplikonkontamination im Test auf ein Mindestmaß zu beschränken. Dieser speziell reservierte Bereich sollte von den Reagenzvorbereitungs-, Target-Capture- und Amplifikations-bereichen entfernt sein.

J. Um Kontamination der Laborbereiche mit Amplikon zu vermeiden sollte im Laborbereich ein Arbeitsfluss in einer Richtung implementiert werden: angefangen bei der Reagenzvorbereitung bis hin zu DKA. Proben, Geräte und Reagenzien sollten nicht in einen Bereich zurückgebracht werden, wo ein vorheriger Schritt ausgeführt wurde. Auch sollte das Personal nicht in vorherige Arbeitsbereiche gehen, ohne die vorschriftsmäßigen Sicherheitsvorkehrungen gegen Kontamination zu treffen.

Probenbezogen

K. Dieser Assay wurde nur mit endozervikalen und männlichen urethralen Abstrichproben, Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap), vaginalen Abstrichproben und weiblichen und männlichen Urinproben getestet. Die Leistung bei Proben, die nicht mit einem der unter *Probenentnahme und -lagerung* aufgeführten Probenentnahmekits entnommen wurden, wurde nicht beurteilt.

Labors können auch andere Entnahmegeräte validieren (21, 23).

Die PACE-Entnahmekits wurden auf DTS Systemen nur zur Verwendung mit dem APTIMA-Adapterkit validiert. Das PACE-Entnahmekit und das APTIMA-Adapterkit sind gegenwärtig nicht zur Verwendung mit dem TIGRIS DTS System oder dem PANTHER System qualifiziert.

Gynäkologische Proben, die zur Vorbereitung mit dem ThinPrep 2000-System gesammelt wurden, sollten mit einem besenartigen Gerätoder einem endozervikalen Bürsten-Kunststoffspatel-Kombinationsentnahmegerät gesammelt werden.

L. Die Verfallsdaten auf den Probenentnahmekits beziehen sich auf die Entnahmestelle und nicht die Testeinrichtung. Zu irgendeinem Zeitpunkt vor dem Verfallsdatum des Probenentnahmekits gesammelte Proben, die gemäß der Packungsbeilage transportiert und gelagert wurden, sind gültig für Tests, selbst wenn das Verfallsdatum auf dem Entnahmegefäß überschritten wurde.

M. Die PreservCyt-Lösung wurde als alternatives Medium zum Test mit dem APTIMA COMBO 2 Assay validiert. Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap), die mit dem ThinPrep 3000-Prozessor oder anderen Geräten bearbeitet wurden, wurden nicht zum Test auf *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae* mit dem APTIMA COMBO 2 Assay beurteilt.

N. Nach der Zugabe von Urin muss der Füllstand im Urintransportröhrchen zunächst zwischen den beiden schwarzen Markierungslinien auf dem Röhrchenetikett liegen. Sonst muss die Probe verworfen werden.

O. Um die Probenintegrität zu wahren, müssen während des Probenversands die ordnungsgemäßen Lagerbedingungen aufrecht erhalten werden. Die Probenstabilität unter anderen Versandbedingungen als den hier empfohlenen wurde nicht beurteilt.

P. Proben können infektiös sein. Bei der Durchführung dieses Tests sind die allgemein gültigen Vorsichtsmaßnahmen zu befolgen. Der Laborleiter muss die richtigen Handhabungs- und Entsorgungverfahren festlegen. Es darf nur Personal, das in der Handhabung von infektiösen Materialien geschult wurde, gestattet werden, dieses Diagnoseverfahren auszuführen.

Q. Kreuzkontamination in den Probenbehandlungsschritten vermeiden. Die Proben können sehr hohe Konzentrationen von Organismen aufweisen. Es ist sicherzustellen, dass die Probenbehälter nicht miteinander in Berührung kommen. Benutzte Materialien dürfen nicht über offene Behälter hinweg entsorgt werden. Wechseln Sie die Handschuhe, wenn sie mit Proben in Kontakt kommen.

R. Wenn das Labor ein Abstrichproben-Transportröhrchen ohne Tupfer, mit zwei Tupfern, einem Reinigungstupfer oder einem nicht von Gen-Probe gelieferten Tupfer erhält, muss die Probe abgelehnt werden. Vor der Ablehnung eines Tupfertransportröhrchen ohne Tupfer sicherstellen, dass es kein APTIMA-Probentransferröhrchen ist, da dieses Probentransferröhrchenkeinen Tupfer enthält.

S. Für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) ist die Probenentnahme entsprechend der Herstelleranleitung vorzunehmen. Aliquote, die anschließend aus dem PreservCyt-Fläschchen zum Test mit dem APTIMA COMBO 2 Assay entnommen werden, dürfen nur mit dem APTIMA-Probentransferkit bearbeitet werden.

T. Nach der Punktion kann unter bestimmten Bedingungen aus den Verschlüssen der APTIMA-Transportröhrchen Flüssigkeit auslaufen. Um dies zu verhindern, sind die Anweisungen im jeweiligen Abschnitt *Testverfahren* zu befolgen.

Assaybezogen

U. Die Leistung von vaginalen Abstrichproben bei Schwangeren wurde nicht beurteilt.

V. Die Leistung von endozervikalen, vaginalen und männlichen urethralen Abstrichproben, männlichen und weiblichen Urinproben und Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) wurde bei Jugendlichen unter 16 Jahren nicht beurteilt.

W. Ein Testkit nicht nach dem Verfallsdatum verwenden.

X. Assayreagenzien aus Kits mit verschiedenen Chargennummern nicht austauschen, vermischen oder kombinieren. APTIMA Kontrollen und Assay Fluids dürfen aus verschiedenen Chargen stammen.

Spezifisch für DTS-Systeme

Y. Es müssen Spitzen mit hydrophoben Stöpseln verwendet werden. Mindestens zwei Wiederholungspipetten müssen zur ausschließlichen Verwendung mit diesem Assay reserviert werden: eine zur Verwendung in den Schritten Target Capture und Amplifikation und eine zur Verwendung in den DKA-Schritten. Zwei Mikropipetten müssen zur ausschließlichen Verwendung in diesem Test reserviert werden: eine für den Probentransfer und eine für die Reagenzienvorbereitung. Alle Pipetten müssen regelmäßig gereinigt werden, wie in *Testverfahren mit DTS-Systemen*, *Verfahrenshinweise* beschrieben.

Z. Bei Verwendung von Wiederholungspipetten zur Zugabe von Reagenzien darf das Reaktionsröhrchennicht mit der Pipettenspitze berührt werden, um Verschleppung von einem Reaktionsröhrchen zum anderen zu vermeiden.

AA. Ausreichendes Mischen ist erforderlich, um korrekte Testergebnisse zu erhalten. Vollständige Einzelheiten siehe *Testverfahren mit DTS-Systemen*, *Verfahrenshinweise*.

AB. Separate Wasserbäder sind für die ausschließliche Verwendung in den Assayschritten Target-Capture, Amplifikation und DKA bereitzustellen.

AC. Abdeckfolien sollten sofort nach ihrer Entfernung von den Reaktionsröhrchen im Abfallbehälter entsorgt werden. Es sind stets neue Abdeckfolien zu verwenden. Sie dürfen niemals aus einem vorherigen Schritt noch einmal verwendet werden. Abdeckfolien sind fest oben auf allen Reaktionsröhrchen anzubringen.

Lagerungs- und Handhabungsbedingungen für Reagenzien

A. Die folgenden Reagenzien sind stabil bei Lagerung im Bereich von 2 °C bis 8 °C (gekühlt):

   APTIMA COMBO 2-Amplifikationsreagenz

   APTIMA COMBO 2-Enzymreagenz

   APTIMA COMBO 2-Sondenreagenz

   APTIMA COMBO 2-Target-Capture-Reagenz B

   APTIMA Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC

   APTIMA Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT

B. Die folgenden Reagenzien sind stabil bei Lagerung im Bereich von 2 °C bis 30 °C:

   APTIMA COMBO 2-Amplifikationsrekonstitutionslösung

   APTIMA COMBO 2-Enzymrekonstitutionslösung

   APTIMA COMBO 2-Sondenrekonstitutionslösung

   APTIMA COMBO 2- Selektionsreagenz

C. Die folgenden Reagenzien sind stabil bei Lagerung im Bereich von 15 °C bis 30 °C (Raumtemperatur):

   Target Capture Reagent

   APTIMA-Waschlösung

   APTIMA-Puffer für Deaktivierungsflüssigkeit

   APTIMA-Ölreagenz

D. Target-Capture-Arbeitsreagenz (wTCR) ist bei Lagerung im Bereich von 15 °C bis 30 °C 30 Tage lang stabil. Nicht gekühlt lagern.

E. Nach der Rekonstitution sind das Enzymreagenz, Amplifikationsreagenz und das Sondenreagenz stabil für 30 Tage bei Lagerung im Temperaturbereich von 2 °C bis 8 °C.

F. Entsorgen Sie alle unbenutzten rekonstituierten Reagenzien und wTCR nach 30 Tagen bzw. nach Ablauf des Verfallsdatums der Hauptcharge (das frühere Datum ist ausschlaggebend).

G. Kontrollen sind bis zum auf dem jeweiligen Fläschchen angegebenen Datum stabil.

H. Im TIGRIS DTS System aufbewahrte Reagenzien haben eine Haltbarkeit von 48 Stunden im System.

I. Im PANTHER System aufbewahrte Reagenzien haben eine Haltbarkeit von 72 Stunden im System.

J. Das Sondenreagenz und das rekonstituierte Sondenreagenz sind lichtempfindlich. Die Reagenzien sind vor Licht geschützt zu lagern. Die angegebene rekonstituierte Stabilität basiert auf einer 12 stündigen Exposition des rekonstituierten Sondenreagenzes gegenüber zwei 60-Watt-Leuchtstoffbirnen, im Abstand von ca. 43 cm (17 Zoll) und bei einer Temperatur von unter 30 °C.

K. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur können manche Kontrollgefäße eine Trübung aufweisen oder Präzipitate enthalten. Trübung oder Präzipitate in Verbindung mit Kontrollen haben keine Auswirkung auf die Leistung der Kontrollen. Wenn klare Kontrollen gewünscht werden, kann die Solubilisierung beschleunigt werden, indem sie im oberen Raumtemperaturbereich (15 °C bis 30 °C) inkubiert werden.

L. Die Reagenzien nicht einfrieren.

Probenentnahme und -lagerung

Der APTIMA COMBO 2 Assay ist auf den Nachweis von CT und GC in den folgenden Proben ausgelegt: endozervikale und männliche urethrale Abstriche, vaginale Abstriche, Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und weibliche und männliche Urinproben. Die Leistung bei Proben, die nicht mit einem der nachstehend aufgeführten Probenentnahmekits entnommen wurden, wurde nicht beurteilt:

- APTIMA-Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für endozervikale und männliche urethrale Abstriche verwendet werden.
- APTIMA Urinprobenentnahmekit für Urinproben von Männern und Frauen
- APTIMA Probenentnahmekit für Vaginalabstriche
- APTIMA-Probentransferkit (zur Verwendung mit in PreservCyt-Lösung entnommenen gynäkologischen Proben)

Spezifisch für DTS-Systeme

- PACE-Probenentnahmekit für männliche urethrale oder konjunktivale Proben (in Verbindung mit dem APTIMA-Adapterkit)
- PACE-Probenentnahmekit für endozervikale Proben (in Verbindung mit dem APTIMA-Adapterkit)

A. Anweisungen zur Probenentnahme:

Die Anleitung zur Probengewinnung ist in der Packungsbeilage des entsprechenden Probenentnahmekits enthalten.

B. Probentransport und -lagerung vor dem Test:

1. Abstrichproben:
   a. Nach der Sammlung ist die Abstrichprobe bis zum Test im Abstrichproben-Transportröhrchen bei 2 °C bis 30 °C zu transportieren und aufzubewahren. Die Proben müssen innerhalb von 60 Tagen nach der Entnahme mit dem APTIMA COMBO 2 Assay getestet werden. Wenn eine längere Lagerung erforderlich ist, bei -20 °C bis -70 °C bis zu 12 Monate nach der Entnahme gefrieren (siehe *Probenstabilitätsstudien*).
2. Urinproben:
   a. Urinproben, die noch im primären Sammelbehälter sind, müssen bei 2 ° C bis 30 °C ins Labor transportiert werden. Transferieren Sie die Urinprobe innerhalb von 24 Stunden nach der Entnahme in das APTIMA-Urinproben-Transportröhrchen. Lagern Sie sie bei 2 °C bis 30 °C und testen Sie sie innerhalb von 30 Tagen nach der Entnahme.
   b. Nach der Entnahme sind die bearbeiteten Urinproben im APTIMA-Urinproben-Transportröhrchen bei 2 °C bis 30 °C zu transportieren und bis zum Test bei 2 °C bis 30 °C zu lagern. Die bearbeiteten Urinproben sollten innerhalb von 30 Tagen nach der Entnahme mit dem APTIMA COMBO 2 Assay getestet werden. Wenn eine längere Lagerung erforderlich ist, bei -20 °C bis -70 °C bis zu 12 Monate nach der Entnahme gefrieren (siehe *Probenstabilitätsstudien*).
3. Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap):
   a. Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap), die für CT- bzw. GC-Assays bestimmt sind, müssen innerhalb von 30 Tagen nach der Entnahme für die Zytologie bearbeitet bzw. in ein APTIMA-Probentransferröhrchen transferiert werden, wenn sie bei 2 °C bis 30 °C gelagert werden (siehe *Probenstabilitätsstudien*).
   b. Bei Verwendung des ThinPrep Aliquot-Entfernungsverfahrens finden Sie eine Anleitung zur Aliquotentfernung im *Anhang der Bedienungsanleitung für den ThinPrep 2000- oder ThinPrep 3000-Prozessor (ThinPrep 2000 oder ThinPrep 3000 Processor Operator's Manual—Addendum)*. Transferieren Sie 1 ml des entfernten Aliquots gemäß der Anleitung in der Packungsbeilage des APTIMA-Probentransferkits in ein APTIMA-Probentransferröhrchen.
   c. Beim Test der Probe nach der Bearbeitung mit dem ThinPrep 2000-Prozessor bearbeiten Sie den Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) gemäß der *Bedienungsanleitung für den ThinPrep 2000-Prozessor (ThinPrep 2000 Processor Operator's Manual)* und der Packungsbeilage des APTIMA-Probentransferkits. Transferieren Sie 1 ml der restlichen Flüssigkeit im Fläschchen mit der PreservCyt-Lösung gemäß der Anleitung in der Packungsbeilage des APTIMA-Probentransferkits in ein APTIMA-Probentransferröhrchen.
   d. Nach dem Transfer des Papanicolaou-Abstrichs in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) in das APTIMA-Probentransferröhrchen muss diese Probe innerhalb von 30 Tagen mit dem APTIMA COMBO 2 Assay getestet werden, wenn sie bei 2 °C bis 8 °C gelagert wird, oder innerhalb von 14 Tagen, wenn sie bei 15 °C bis 30 °C gelagert wird. Wenn längere Lagerungszeiten erforderlich sind, frieren Sie die Probe bei -20 °C bis -70 °C für bis zu 12 Monate nach dem Transfer ein (siehe *Probenstabilitätsstudien*).

C. Probenlagerung nach dem Test:

1. Die bereits getesteten Proben müssen aufrecht in einem Ständer gelagert werden.
2. Die Probentransportröhrchen sind mit einem neuen Barriereschutz aus sauberem Plastik oder Folie zu bedecken.
3. Wenn getestete Proben gefroren oder versandt werden müssen, entfernen Sie die durchstechbaren Kappen und setzen Sie neue undurchstechbare Kappen auf die Probentransportröhrchen. Wenn Proben zum Test an eine andere Einrichtung versandt werden müssen, müssen die empfohlenen Temperaturen eingehalten werden. Vor der Entfernung des Deckels von bereits getesteten und wieder verschlossenen Proben müssen die Probentransportröhrchen 5 Minuten bei 420 RCF (Relative Zentrifugalkraft) zentrifugiert werden, um die gesamte Flüssigkeit zum Boden des Reaktionsgefäßes zu bringen. **Verspritzen und Kreuzkontamination vermeiden**.

Hinweis: *Der Versand der Proben muss in Übereinstimmung mit geltenden nationalen und internationalen Frachtbestimmungen erfolgen.*

DTS-Systeme

Die Reagenzien für den APTIMA COMBO 2 Assay für CT und GC auf den DTS Systems sind unten aufgeführt. Die Symbole zur Identifikation der Reagenzien sind neben dem Reagenznamen angegeben.

Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien

APTIMA COMBO 2 Assay Kit, 100 Tests (2 Schachteln) (Kat.-Nr. 301032)

APTIMA COMBO 2, gekühlte Schachtel (Schachtel 1 von 2)
(nach Empfang bei 2 °C bis 8 °C lagern)

Symbol	Bestandteil	Menge
A	**APTIMA COMBO 2-Amplifikationsreagenz** *Nicht infektiöse Nukleinsäuren, getrocknet in gepufferter Lösung mit < 5% Füllstoff.*	1 Fläschchen
E	**APTIMA COMBO 2-Enzymreagenz** *Reverse Transkriptase und RNA-Polymerase, getrocknet in HEPES-gepufferter Lösung mit < 10% Füllreagenz.*	1 Fläschchen
P	**APTIMA COMBO 2-Sondenreagenz** *Nicht infektiöse chemilumineszierende DNA-Sonden, getrocknet in sukzinatgepufferter Lösung mit < 5% Detergens.*	1 Fläschchen
TCR-B	**APTIMA COMBO 2-Target-Capture-Reagenz B** *Nicht infektiöse Nukleinsäuren in gepufferter Lösung mit < 5% Detergens.*	1 x 0,35 mL
PCT/NGC	**APTIMA Positive Kontrolle, CT / Negative Kontrolle, GC** *Nicht infektiöse CT- Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit < 5% Detergens. Jede 400-µL-Probe enthält das geschätzte rRNA-Äquivalent von 1 CT IFU (5 fg/Assay*).*	3 x 1,7 mL
PGC/NCT	**APTIMA Positive Kontrolle, GC / Negative Kontrolle, CT** *Nicht infektiöse GC-Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit < 5% Detergens. Jede 400-µL-Probe enthält das geschätzte rRNA-Äquivalent von 50 GC-Zellen (250 fg/Assay*).*	3 x 1,7 mL

*Die rRNA-Äquivalente wurden auf der Grundlage der Genomgröße und des geschätzten DNA:RNA-Verhältnisses/Zelle jedes Organismus berechnet.

Die gekühlte Schachtel enthält auch die folgenden Artikel (in einer Aufbewahrungsschale):
(nach Empfang bei 2 °C bis 30 °C lagern)

Symbol	Bestandteil	Menge
AR	**APTIMA COMBO 2-Amplifikationsrekonstitutionslösung** *Wässrige Lösung mit Konservierungsmitteln.*	1 x 9,3 mL
ER	**APTIMA COMBO 2-Enzymrekonstitutionslösung** *HEPES-gepufferte Lösung mit oberflächenaktiver Substanz und Glyzerol.*	1 x 3,3 mL
PR	**APTIMA COMBO 2-Sondenrekonstitutionslösung** *Sukzinatgepufferte Lösung mit < 5% Detergens.*	1 x 12,4 mL

Die gekühlte Schachtel enthält auch die folgenden Artikel (in einer Aufbewahrungsschale): (nach Empfang bei 2 °C bis 30 °C lagern)

Symbol	Bestandteil	Menge
S	**APTIMA COMBO 2- Selektionsreagenz** *600 mM Boratpufferlösung mit oberflächenaktiver Substanz.*	1 x 31 mL
	Rekonstitutions-verbindungsstücke	3
	Abdeckfolie	1 Packung

APTIMA COMBO 2, Raumtemperatur-Schachtel (Schachtel 2 von 2) (nach Empfang bei 15 °C bis 30 °C lagern)

Symbol	Bestandteil	Menge
TCR	**APTIMA COMBO 2- Target-Capture-Reagenz** *Gepufferte Salzlösung mit Festphase und Fänger-Oligomeren.*	1 x 22 mL
W	**APTIMA-Waschlösung** *10 mM HEPES-gepufferte Lösung mit <2%-Detergens.*	1 x 402 mL
DF	**APTIMA-Puffer für Deaktivierungs-flüssigkeit** *800 mM Bicarbonat-gepufferte Lösung.*	1 x 402 mL
O	**APTIMA-Ölreagenz** *Silikonöl.*	1 x 24,6 mL

Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

Hinweis: *Materialien, die von Gen-Probe erhältlich sind, sind mit der Katalognummer aufgeführt, sofern nicht anders angegeben.*

	Kat.-Nr.
LEADER HC+ Luminometer	104747-01
GEN-PROBE Target Capture System (TCS)	104555
Inkubatoren und Vortexer:	
2 Vortex-Mischer für mehrere Röhrchen	*102160*
3 zirkulierende Wasserbäder (62 °C ± 1 °C, 42 °C ± 1 °C, 62 °C ± 1 °C)	*104586*
3 Wasserbad-Distanzstücke	*104627*
ODER	
2 SB100 Dry Heat Bath/Vortexer	*105524*
Bei steigendem Testvolumen werden eventuell weitere SB100-Bäder benötigt	
APTIMA Auto Detect Kit (Auto-Detect-Kit)	301048
2 eppendorf Repeater Plus Pipettors	105725
2 Pipetten, 1000 µL, RAININ PR1000	901715
eppendorf Pipette, 20 µL bis 200 µL	105726
Spitzen für Wiederholungspipetten, 2,5 mL	21-381-329
Spitzen für Wiederholungspipetten, 5,0 mL	21-381-330
Spitzen für Wiederholungspipetten, 25,0 mL	21-381-115

	Kat.-Nr.
Spitzen, P1000-Ausführung *Spitze mit Sonderdurchmesser, nur von Gen-Probe erhältlich*	105049
Pipettenspitzen, 20 µL bis 200 µL	705512 (Fisher)
Zehn-Röhrchen-Einheiten (Ten Tube Units, TTU)	TU0022
Zehn-Spitzen-Kassetten (Ten Tip Cassettes, TTC)	104578
APTIMA-Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für endozervikale und männliche urethrale Abstriche verwendet werden	301041
APTIMA Urinprobenentnahmekit für Urinproben von Männern und Frauen	301040
APTIMA Urinproben-Transportröhrchen für Urinproben von Männern und Frauen	105575
APTIMA Entnahmekit für Vaginalabstrichproben	301162
APTIMA-Probentransferkit	301154C
SysCheck Kalibrationsstandard	301078
Bleichmittel, 5%ige bis 7%ige (0,7 M bis 1,0 M) Natriumhypochloritlösung	—
Standard-Urinsammelbehälter, ohne Konservierungsmittel	—
Plastikbehälter mit großem Deckel	—
APTIMA durchlässige Kappen	105668
Ersatzkappen, undurchlässig	103036A

Optionale Materialien

	Kat.-Nr.
PACE-Probenentnahmekit für Proben aus der männlichen Harnröhre oder Bindehaut	103275
PACE-Probenentnahmekit für endozervikale Proben	103300
APTIMA Adapterkit	301087
GEN-PROBE Bleichmittelverstärker *für die routinemäßige Reinigung von Oberflächen und Geräten*	302101
APTIMA Kontrollenkit	301110
APTIMA Assay Fluids *(APTIMA Waschlösung, APTIMA Puffer für Deaktivierungsflüssigkeit und APTIMA Ölreagenz)*	302002C
STD Proficiency-Panel	102325
Spitzen, 1000 µL, leitfähig, zur Flüssigkeitsstandmessung	10612513 (Tecan)
TECAN Freedom EVO 100/4 mit *DTS 800 Systems APTIMA COMBO 2 Deckplatte 105200* *Reagenzien-Vorratsbehälter (Viertelmodul, 40 mL) 104765* *Geteilter Reagenzien-Vorratsbehälter (Viertelmodul, 19 mL x 2) 104763*	900932

Testverfahren mit DTS-Systemen

A. Gerätevorbereitung

1. Temperieren Sie ein Wasserbad auf 62 °C ± 1 °C (für Target-Capture und Primer-Annealing), ein zweites Wasserbad auf 42 °C ± 1 °C (für Amplifikation) und ein drittes Wasserbad auf 62 °C ± 1 °C (für DKA). Bei Verwendung des SB100 Dry Heat Bath/ Vortexers lesen Sie im *Anwendungsblatt für den SB100 Dry Heat Bath/Vortexer (SB100 Application Sheet)* nach.
2. Arbeitsflächen und Pipetten müssen vor Assaybeginn mit einer 2,5%igen bis 3,5%igen (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung dekontaminiert werden. Die Natriumhypochloritlösung mindestens eine 1 Minute auf den Flächen und Pipetten einwirken lassen und anschließend mit Wasser abspülen. Lassen Sie die Natriumhypochloritlösung nicht trocknen. Decken Sie die Arbeitsfläche, auf der der Test durchgeführt wird, mit sauberen, absorbierenden Labortischunterlagen mit Kunststoff-unterschicht ab.
3. Setzen Sie eine ausreichende Zahl von Zehn-Spitzen-Kassetten in das Target Capture System (TCS). Stellen Sie sicher, dass die TCS-Waschflasche mit der APTIMA-Waschlösung gefüllt ist und die Absaugvorrichtung an der Vakuumpumpe angeschlossen ist. *(Siehe die Bedienungsanleitung des Target Capture Systems [Target Capture System Operator's Manual].)*

B. Reagenzrekonstitution

Hinweis: *Die Reagenzrekonstitution sollte vor Beginn des Probentransfers durchgeführt werden.*

1. Kombinieren Sie zur Rekonstitution von Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenz jeweils die Flasche mit gefriergetrocknetem Reagenz mit der Rekonstitutionslösung. Lassen Sie ggf. gekühlte Rekonstitutionslösungen vor Gebrauch auf Raumtemperatur kommen.
   a. Paaren Sie die entsprechende Rekonstitutionslösung mit dem gefriergetrockneten Reagenz. Die Etiketten sind farbcodiert, um die korrekte Paarung zu erleichtern.
   b. Öffnen Sie das Fläschchen mit dem gefriergetrockneten Reagenz und stecken Sie das gekerbte Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks fest in die Fläschchenöffnung (Abb. 1, Schritt 1).
   c. Öffnen Sie die Flasche mit der entsprechenden Rekonstitutionslösung und legen Sie den Deckel auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche.
   d. Halten Sie die Flasche mit der Rekonstitutionslösung auf dem Labortisch fest und stecken Sie das andere Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks in die Flaschenöffnung (Abb. 1, Schritt 2).
   e. Drehen Sie die die zusammengebaute Einheit aus Flasche und Fläschchen langsam um. Lassen Sie die Lösung aus der Flasche in das Fläschchen ablaufen (Abb. 1, Schritt 3).
   f. Mischen Sie die Lösung im Fläschchen durch behutsames Schwenken. Beim Schwenken des Fläschchens Schaumbildung vermeiden (Abb. 1, Schritt 4).
   g. Warten Sie, bis sich das gefriergetrocknete Reagenz aufgelöst hat, und drehen Sie dann die zusammengebaute Einheit aus Flasche und Fläschchen erneut um. Ein Neigungswinkel von 45° ermöglicht, die Schaumbildung auf ein Mindestmaß zu beschränken (Abb. 1, Schritt 5). Lassen Sie die gesamte Flüssigkeit in die Flasche zurücklaufen.
   h. Entfernen Sie das Rekonstitutionsverbindungsstück von der Flasche (Abb. 1, Schritt 6).

i. Verschließen Sie die Flasche wieder. Tragen Sie die Initialen des Bedieners und das Rekonstitutionsdatum auf dem Etikett ein (Abb. 1, Schritt 7).

j. Werfen Sie das Rekonstitutionsverbindungsstück und das Fläschchen weg (Abb. 1, Schritt 8).

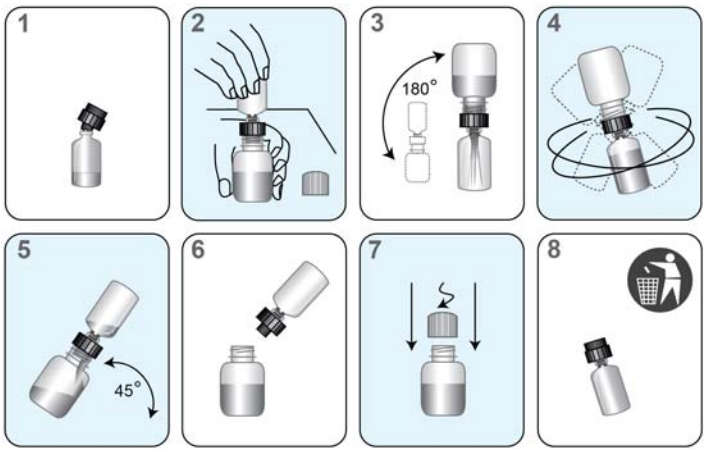

Abb. 1. Rekonstitutionsverfahren mit DTS Systems

2. Zuvor rekonstituierte Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenzien müssen vor dem Start des Assays auf Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) gebracht werden. Wenn das Sondenreagenz ein Präzipitat enthält, das bei Raumtemperatur nicht wieder in Lösung geht, erwärmen Sie es 1 bis 2 Minuten auf 62° C. Nach diesem Erwärmungsschritt kann das Sondenreagenz verwendet werden, selbst wenn noch ein Restpräzipitat vorhanden ist. Nach der Resuspension durch vorsichtiges Umdrehen vermischen; Schaumbildung vermeiden.

   Hinweis: *Dieser Umdrehschritt muss jedes Mal erfolgen, wenn das Präzipitat in Lösung gebracht wird, ob durch Erhitzen auf 62 °C oder Erwärmen auf Raumtemperatur.*

3. Vorbereitung von Target-Capture-Arbeitsreagenz (Working Target Capture Regeant, wTCR)
   a. Transferieren Sie 20 mL des TCR in einen speziell reservierten, sauberen, trockenen Behälter von entsprechender Größe.
   b. Geben Sie mit einer Mikropipette 200 µL des TCR-B in das TCR.
   c. Mischen Sie die Lösung gründlich durch Schwenken.
   d. Etikettieren Sie den Behälter. Tragen Sie die Initialen des Bedieners, das Vorbereitungsdatum und beide Chargennummern ein.

   Hinweis: *Für eine kleinere Anzahl an Reaktionen (Proben und Kontrollen) verwenden Sie die folgenden Angaben zur Berechnung der TCR- und TCR-B-Volumina:*

   Volumen von TCR (mL) = (Anzahl der Reaktionen + 5 extra Reaktionen) x 0,1 mL

   Volumen von TCR-B (mL) = Volumen von TCR (mL) / 100

C. Target-Capture

Der zur Target-Capture und Amplifikation verwendete Wiederholungspipettenmuss zur ausschließlichen Verwendung in diesen Schritten bereitgestellt werden. Weitere Informationen siehe unter *Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*.

Ständeraufbau

1. Lassen Sie die Kontrollen und Proben vor der Bearbeitung auf Raumtemperatur kommen.
2. **Proben nicht mit dem Vortex-Mischer mischen**.
3. Überprüfen Sie optisch, dass jedes Probenröhrchen eines der folgenden Kriterien erfüllt:
   a. In Unisex-Tupfer-Probentransportröhrchen befindet sich jeweils ein einzelner blauer APTIMA Entnahmetupfer.
   b. In Vagina-Tupfer-Probentransportröhrchen befindet sich jeweils ein einzelner rosafarbener APTIMA Entnahmetupfer.
   c. In Urin-Probentransportröhrchen liegt das End-Urinvolumen zwischen den schwarzen Füllstandsmarkierungen.
   d. In APTIMA Probentransportröhrchen für Liquid-Pap-Proben in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) befindet sich kein Tupfer.
4. Inspizieren Sie die Probenröhrchen vor dem Einstechen:
   a. Wenn sich im Probenröhrchen im Raum zwischen der Flüssigkeit und dem Deckel Luftblasen befinden, zentrifugieren Sie das Röhrchen 5 Minuten bei 420 RCF, um die Luftblasen zu entfernen.
   b. Wenn ein Probenröhrchen ein geringeres Volumen aufweist, als es in der Regel vorliegt, wenn die Entnahmeanleitung befolgt wurde, zentrifugieren Sie das Röhrchen 5 Minuten bei 420 RCF, um sicherzustellen, dass sich keine Flüssigkeit im Deckel befindet.
   c. Falls der Flüssigkeitsstand in einem Urinprobenröhrchen nicht zwischen den beiden schwarzen Markierungslinien liegt, muss die Probe verworfen werden. Nicht in ein überfülltes Reaktionsgefäß stechen.
   d. Wenn ein Urinprobenröhrchen ein Präzipitat enthält, die Probe bis zu 5 Minuten auf 37 °C erwärmen. Wenn das Präzipitat nicht wieder in Lösung geht, stellen Sie sicher, dass das Präzipitat nicht die Probenabgabe verhindert.

   Hinweis: *Bei Nichtbefolgen von Schritt 4a – 4c kann aus dem Probenröhrchendeckel Flüssigkeit auslaufen.*
5. Vor dem Testen von Proben mit Standardkappen (undurchstechbar) müssen diese Proben 5 Minuten bei 420 RCF (Relative Zentrifugalkraft) zentrifugiert werden, um vor der Abnahme der Kappe die gesamte Flüssigkeit zum Boden des Reaktionsgefäßes zu bringen. **Verspritzen und Kreuzkontamination vermeiden.**
6. Setzen Sie ausreichend Zehn-Gefäß-Einheiten (Ten Tube Units, TTUs) in den TTU-Ständer für die Kontrollen und Proben.
7. Wenn eine Arbeitsliste gewünscht wird, erstellen Sie diese jetzt. Die Anleitung zur Erstellung einer Arbeitsliste finden Sie in der *Software-Bedienungsanleitung für den APTIMA Assay (APTIMA Assay Software Operator's Manual).*
8. Das wTCR gründlich mischen. Geben Sie mit der Wiederholungspipette 100 µL in jedes Reaktionsröhrchen hinzu.

9. Zur vorschriftsmäßigen Funktion mit der APTIMA Assay-Software muss die Positivkontrolle, CT/Negativkontrolle, GC in der ersten Position des ersten TTU sein.
   a. Halten Sie das Reaktionsgefäß mit der Positivkontrolle, CT/Negativkontrolle, GC in einer Hand oder lassen Sie es im Ständer. Dieses Etikett ist rosa. Der Etikettext lautet „CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC“. Durchstechen Sie den Verschluss mit einer Mikropipette. Dabei nicht die Spitze bis zum Boden des Reaktionsgefäßes drücken. Geben Sie 400 µL der Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC in das erste Reaktionsröhrchen hinzu.
   b. Geben Sie auf die gleiche Weise und mit einer neuen Pipettenspitze 400 µL der Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT zum zweiten Reaktionsröhrchen hinzu. Das Etikett der zweiten Kontrolle ist blau-grün. Der Etikettext lautet „CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT“.
10. Fahren Sie mit dem Ständeraufbau fort, indem Sie 400 µL jeder Probe in die restlichen Reaktionsröhrchen hinzufügen. Verwenden Sie für jede Probe und Kontrolle eine neue Pipettenspitze. Das annehmbare Volumen der zum Reaktionsröhrchen hinzugefügten Kontrolle oder Probe ist 400 µL ± 100 µL. Weitere Informationen siehe unter *Verfahrenshinweise*, *Pipettierung von Kontrollen und Proben*.

Target-Capture

Die Verwendung des GEN-PROBE Target Capture Systems ist in der *Bedienungsanleitung des Target Capture Systems (Target Capture System Operator's Manual)* beschrieben. Bei Verwendung des SB100 Dry Heat Bath/Vortexers siehe das *SB100-Anwendungsblatt*.

11. Bedecken Sie die TTUs mit Abdeckfolien und schütteln Sie den Ständer vorsichtig von Hand. **Nicht mit dem Vortex-Mischer mischen.** Den Ständer bei 62 °C ± 1 °C in einem Wasserbad für die Dauer von 30 ± 5 Minuten inkubieren.
12. Entfernen Sie den Ständer aus dem Wasserbad und tupfen Sie den Boden der Reaktionsröhrchen auf saugfähigem Material ab.
13. Stellen Sie sicher, dass die Abdeckfolien fest angelegt sind. Ersetzen Sie sie ggf. durch neue Abdeckfolien und versiegeln Sie die TTUs fest.
14. Mischen Sie den Ständer 60 Sekunden mit dem Vortex-Mischer für mehrere Reaktionsgefäße. Einzelheiten siehe unter *Verfahrenshinweise*, *Mischen mit dem Vortex-Mischer*. Beginnen Sie mit dem Mischen mit dem Vortex-Mischer innerhalb von 2 Minuten nach der Entnahme des Ständers aus dem Wasserbad.
15. Inkubieren Sie den Ständer mit angelegten Abdeckfolien bei Raumtemperatur für 30 ± 5 Minuten.
16. Setzen Sie den Ständer 5 bis 10 Minuten auf den magnetischen Sockel des TCS.
17. Saugen Sie die Pumpleitung der Dosierstation an, indem Sie APTIMA-Waschlösung durch die Dosiervorrichtung pumpen. Pumpen Sie ausreichend Flüssigkeit durch das System, so dass keine Luftblasen in der Leitung vorliegen und alle zehn Düsen einen ständigen Flüssigkeitsstrom abgeben.
18. Schalten Sie die Vakuumpumpe ein und trennen Sie die Absaugvorrichtung am ersten Anschluss zwischen der Absaugvorrichtung und der Auffangflasche. Stellen Sie sicher, dass das Vakuummessgerät den Vorschriften für die Dichtheitsprüfung entspricht.[1] Es kann 15 Sekunden dauern, bis dieser Messwert erreicht ist. Schließen Sie die Absaugvorrichtung wieder an und stellen Sie sicher, dass das Vakuummessgerät der Spezifikation des Vakuumniveaus entspricht. Lassen Sie die Vakuumpumpe

1 Beziehen Sie sich auf das Vakuumspezifikationsblatt für das Target-Capture-System (Target Capture System Vacuum Specifications Sheet) hinten in der *Bedienungsanleitung des Target-Capture-Systems (Target Capture System Operator's Manual)* oder nehmen Sie mit dem Technischen Kundendienst Kontakt auf.

eingeschaltet, bis alle Target-Capture-Schritte abgeschlossen und die Schläuche der Absaugvorrichtung trocken sind.

19. Setzen Sie die Absaugvorrichtung fest auf dem ersten Satz Spitzen auf. Aspirieren Sie die gesamte Flüssigkeit, indem Sie die Spitzen in die erste TTU herablassen, bis sie kurz den Boden der Reaktionsgefäße berühren. Die Spitzen nicht länger mit dem Boden der Gefäße in Kontakt lassen.
20. Nach Abschluss der Aspiration werfen Sie die Spitzen in ihre Original-Zehn-Spitzen-Kassette aus. Wiederholen Sie die Aspirationsschritte für die restlichen TTUs, wobei Sie eine gesonderte Spitze für jede Probe verwenden.
21. Setzen Sie die Dosiervorrichtung über jedes TTU und geben Sie, unter Verwendung der Dosierstationspumpe, 1,0 mL der APTIMA-Waschlösung in jedes TTU-Reaktionsröhrchen ab.
22. Decken Sie die Gefäße mit Abdeckfolie ab und nehmen Sie den Ständer aus dem magnetischen Sockel des TCS. Mischen Sie den Ständer einmal mit dem Vortex-Mischer für mehrere Reaktionsgefäße. Einzelheiten siehe unter *Verfahrenshinweise*, *Mischen mit dem Vortex-Mischer*.
23. Setzen Sie den Ständer 5 bis 10 Minuten auf den magnetischen Sockel des TCS.
24. Aspirieren Sie die gesamte Flüssigkeit wie in Schritt 19 und 20 beschrieben.
25. Entfernen Sie den Ständer nach der letzten Aspiration aus dem magnetischen Sockel des TCS und unterziehen Sie die Gefäße einer Sichtprüfung um sicherzustellen, dass die gesamte Flüssigkeit aspiriert wurde und dass alle Gefäße Magnetpartikel-Pellets aufweisen. Wenn Flüssigkeit sichtbar ist, setzen Sie den Ständer noch einmal 2 Minuten auf den magnetischen Sockel des TCS und wiederholen die Aspiration für diese TTU mit den gleichen Spitzen, die zuvor für jede Probe verwendet wurden.

Hinweis: *Wenn nach Abschluss der Aspiration ein Magnetpartikel-Pellet sichtbar ist, kann das Gefäß angenommen werden. Wenn kein Pellet sichtbar ist, sollte die Probe erneut getestet werden. Wenn die gleiche Probe in diesem Schritt in einem anschließenden Lauf kein Magnetpartikel-Pellet enthält, kann dies ein Hinweis auf ein probenspezifisches Problem sein. In dieser Situation wird die erneute Entnahme der Probe empfohlen.*

D. Amplifikation

Bei Verwendung des SB100 Dry Heat Bath/Vortexers siehe das *SB100-Anwendungsblatt*.

1. Geben Sie mit der Wiederholungspipette 75 µL des rekonstituierten Amplifikationsreagenzes in jedes Reaktionsröhrchen. Alle Reaktionsmischungen im Ständer sollten nun eine rote Färbung aufweisen.
2. Geben Sie mit der Wiederholungspipette 200 µL Ölreagenz in jedes Reaktionsröhrchen hinzu.
3. Decken Sie die Reaktionsgefäße mit Abdeckfolie ab und mischen Sie sie mit dem Vortex-Mischer für mehrere Reaktionsgefäße.
4. Den Ständer bei 62 °C ± 1 °C in einem Wasserbad für die Dauer von 10 ± 5 Minuten inkubieren.
5. Den Ständer in ein Wasserbad mit 42 °C ± 1 °C transferieren und für die Dauer von 5 ± 2 Minuten inkubieren.
6. Entfernen Sie, während der Ständer im Wasserbad ist, vorsichtig die Abdeckfolie und geben Sie mit der Wiederholungspipette 25 µL des rekonstituierten Enzymreagenzes zu jedem Reaktionsröhrchen hinzu. Alle Reaktionsmischungen sollten jetzt orangefarben sein.
7. Bedecken Sie die Röhrchensofort mit einer frischen Abdeckfolie, nehmen Sie den Ständer aus dem Wasserbad und mischen Sie die Reaktionsröhrchen, indem Sie den Ständer vorsichtig von Hand schütteln.

8. Den Ständer bei 42 °C ± 1 °C in einem Wasserbad für die Dauer von 60 ± 15 Minuten inkubieren.

E. Dual Kinetic Assay (DKA)

Bei Verwendung des SB100 Dry Heat Bath/Vortexers siehe das *SB100-Anwendungsblatt*.

Der zur Hybridisierung und für die Selektionsschritte verwendete Wiederholungspipetten muss zur ausschließlichen Verwendung in diesen Schritten bereitgestellt werden. Siehe *Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*.

1. Hybridisierung
   a. Entfernen Sie den Ständer aus dem Wasserbad und überführen Sie ihn in den DKA-Bereich. Geben Sie mit der Wiederholungspipette 100 µL des rekonstituierten Sondenreagenzes in jedes Reaktionsröhrchen. Alle Reaktionsmischungen sollten jetzt eine gelbe Farbe aufweisen.
   b. Decken Sie die Reaktionsgefäße mit Abdeckfolie ab und mischen Sie den Ständer mit dem Vortex-Mischer für mehrere Reaktionsgefäße.
   c. Den Ständer bei 62 °C ± 1 °C in einem Wasserbad für die Dauer von 20 ± 5 Minuten inkubieren.
   d. Entfernen Sie den Ständer aus dem Wasserbad und inkubieren Sie ihn 5 ± 1 Minute bei Raumtemperatur.
2. Selektion
   a. Geben Sie mit der Wiederholungspipette 250 µL Selektionsreagenz in jedes Reaktionsröhrchen hinzu. Alle Reaktionsmischungen sollten jetzt eine rote Farbe aufweisen.
   b. Decken Sie die Reaktionsgefäße mit Abdeckfolie ab, mischen Sie den Ständer 10 Sekunden in einem Vortex-Mischer oder bis sich eine gleichmäßige Färbung einstellt, und inkubieren Sie den Ständer 10 ± 1 Minuten bei 62 °C ± 1 °C in einem Wasserbad.
   c. Nehmen Sie den Ständer aus dem Wasserbad.
3. Nachweis

Der Nachweis muss bei 18 °C bis 28 °C ausgeführt werden.

   a. Inkubieren Sie den Ständer bei 18 °C bis 28 °C für 15 ± 3 Minuten.

Hinweis: *Dieser Temperaturbereich ist kritisch für die Testleistung.*

   b. Bei Einsatz des LEADER HC+ Luminometers und der APTIMA Assay-Software beziehen Sie sich bitte auf die *Bedienungsanleitung für das LEADER HC+ Luminometer (LEADER HC+ Luminometer Operator's Manual)* und die *Bedienungsanleitung für die APTIMA Assay-Software (APTIMA Assay Software Operator's Manual).*
   c. Stellen Sie sicher, dass ausreichende Auto Detect 1- und Auto Detect 2-Volumina zur Durchführung der Tests bereit stehen.
   d. Bereiten Sie das LEADER HC+ Luminometer vor, indem Sie eine leere TTU in Kassettenposition 1 setzen und das **Wasch**-Protokoll durchführen.
   e. Laden Sie die TTUs in das Luminometer.
   f. Melden Sie sich am Computer an. Klicken Sie auf **New Run** (Neuer Lauf), wählen Sie das **APTIMA COMBO 2** assay protocol (APTIMA COMBO 2 Assay-Protokoll)

und geben Sie die Anzahl der Röhrchen (Kontrollen und Proben) ein. Klicken Sie auf **Next** (Weiter), um den Lauf zu beginnen.

Hinweis: *Der Lauf muss innerhalb von 2 Stunden vom Ende der Inkubation im Selektionsschritt abgeschlossen werden.*

g. Bereiten Sie die Deaktivierungsflüssigkeit vor, indem Sie gleiche Volumina einer 5%igen bis 7%igen (0,7 M bis 1,0 M) Natriumhypochloritlösung und des APTIMA-Puffers für Deaktivierungsflüssigkeit in einem Plastikbehälter mit großem Verschluss vermischen. Beschriften Sie den Plastikbehälter (einschl. Verfallsdatum). Die Deaktivierungsflüssigkeit ist 4 Wochen bei Raumtemperatur stabil. Entsorgen Sie die Deaktivierungsflüssigkeit nach 4 Wochen oder nachdem 100 bearbeitete Proben deaktiviert wurden (der zuerst eintretende Zeitpunkt ist maßgebend).

h. Setzen Sie nach Entfernen der gebrauchten TTUs aus dem Luminometer diese TTUs in den Behälter mit der Deaktivierungslösung. Belassen Sie die TTUs 15 Minuten vor der Entsorgung im Behälter. Der Laborleiter muss die richtigen Handhabungs- und Entsorgungverfahren festlegen.

Verfahrenshinweise

A. Controls

Zur vorschriftsmäßigen Funktion mit der APTIMA Assay-Software muss die Positivkontrolle, CT/Negativkontrolle, GC in der ersten Position des ersten TTU sein. Das Etikett dieser Kontrolle ist rosa. Der Etiketttext lautet „CONTROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC“. Die Positivkontrolle GC/Negativkontrolle CT muss in der zweiten Position der ersten TTU sein. Diese Kontrolle hat ein blau-grünes Etikett. Der Etiketttext lautet „CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT“. Eine Platzierung in der falschen Position führt zum Fehlschlagen des Laufs. Alle zusätzlichen Kontrollen müssen als Patientenproben eingegeben werden und vom Bediener auf Eignung überwacht werden.

B. Pipettierung von Kontrollen und Proben

Das Volumen der Kontrolle oder Probe, die zum Reaktionsröhrchen hinzugegeben wird, muss 400 µL ± 100 µL betragen. Eine visuelle Kontrolle des in das Reaktionsröhrchen pipettierten Volumens wird empfohlen, um den Transfer des korrekten Volumens sicherzustellen. Das vorgeschriebene Kontroll- oder Probenvolumen ist für die Erzielung korrekter Ergebnisse erforderlich. Wenn nicht das richtige Volumen pipettiert wurde, pipettieren Sie das wTCR und die Kontrolle oder Probe neu in ein neues Reaktionsröhrchen.

C. Reagenzien

In der Sondenrekonstitutionslösung kann sich während der Lagerung ein Niederschlag bilden. Erwärmen Sie in diesem Fall die Sondenrekonstitutionslösung 1 bis 2 Minuten auf 62 °C. Nach diesem Schritt kann die Sondenrekonstitutionslösung verwendet werden, selbst wenn noch ein Restpräzipitat vorhanden ist. Nach der Resuspension das Fläschchen durch vorsichtiges Umdrehen vermischen; Schaumbildung vermeiden.

D. Temperatur

1. Die Schritte Target-Capture, Amplifikation, Hybridisierung und Selektion sind temperaturabhängig. Daher ist es unbedingt erforderlich, dass die Wasserbäder innerhalb der angegebenen Temperaturbereiche gehalten werden.
2. Raumtemperatur ist definiert als 15 °C bis 30 °C.
3. Die Nachweisschritte im Test müssen bei 18 °C bis 28 °C ausgeführt werden.

E. Zeit

Die Reaktionen Target-Capture, Amplifikation, Hybridisierung und Selektion sind zeitabhängig. Halten Sie die unter *Testverfahren mit DTS-Systemen* angegebenen Zeiten ein.

F. Mischen mit dem Vortex-Mischer

Richtiges Mischen mit dem Vortex-Mischer ist für die erfolgreiche Performance des APTIMA COMBO 2 Assays wichtig. Bei Erzielung einer geeigneten Vortexbewegung rotiert die Suspension bei einer Geschwindigkeit, die in der Lage ist, die Lösung in die obere Hälfte des Röhrchens anzuheben. Diese Manipulation (Mischen mit dem Vortex-Mischer) wird für angegebene Zeiträume aufrecht erhalten. Zum Mischen von Reaktionsmischungen mit dem Vortex-Mischer stellen Sie den Vortex-Mischer für mehrere Reaktionsgefäße auf die niedrigste Geschwindigkeitseinstellung ein, sichern den Ständer und schalten den Mischer ein. Steigern Sie langsam das Tempo, bis die Flüssigkeit auf die halbe Höhe des Reaktionsgefäßes angestiegen ist. Mischen Sie mit dem Vortex-Mischer 10 Sekunden, über den angegebenen Zeitraum oder bis sich eine gleichmäßige Farbe einstellt. Stellen Sie dann die Geschwindigkeit auf die niedrigste Einstellung, bevor Sie den Vortex-Mischer für mehrere Reaktionsgefäße ausschalten und den Ständer entnehmen. Die Reaktionsmischungen dürfen nicht die Abdeckfolie berühren.

G. Wasserbäder

1. Der Wasserpegel in den Wasserbädern muss im Bereich von 3,8 cm bis 5 cm (1,5 Zoll bis 2 Zoll), gemessen vom Metall-Auflagetablett (unten am Wasserbad) bis zur Wasseroberfläche, gehalten werden. Damit wird eine ordnungsgemäße Wärmeübertragung sichergestellt.
2. Zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sollten die Wasserbäder jeweils ausschließlich für einen bestimmten Assayschritt reserviert werden.

H. Dekontamination

1. Oberflächen und Pipetten

   Arbeitsflächen im Labor und Pipetten müssen regelmäßig mit einer 2,5%igen bis 3,5%igen (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung dekontaminiert werden. Lassen Sie die Natriumhypochloritlösung mindestens eine 1 Minute auf den Flächen einwirken. Spülen Sie sie anschließend mit Wasser ab. Lassen Sie die Natriumhypochloritlösung nicht trocknen. Chlorlösungen können Geräte und Metall angreifen. Spülen Sie die Geräte gründlich mit Wasser ab, um Lochfraß zu verhindern.

2. TCS-Absaugvorrichtung
   a. Setzen Sie eine neue TTC in den TTC-Ständer. Schalten Sie die Vakuumpumpe ein. Bringen Sie die Absaugvorrichtung an den Spitzen im TTC an. Aspirieren Sie die gesamte Waschlösung, die noch in der Einspülwanne der Dosierstation der Waschlösung ist. (Schieben Sie die Dosiervorrichtung aus dem Weg.)
   b. Gießen Sie mindestens 100 mL 0,5% bis 0,7% (0,07 M bis 0,1 M) oder, falls bevorzugt, 2,5% bis 3,5% (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung in die Einspülwanne. Aspirieren Sie die gesamte Lösung durch die Absaugvorrichtung.
   c. Gießen Sie mindestens 100 mL deionisiertes Wasser in die Einspülwanne. Aspirieren Sie das gesamte Wasser durch die Absaugvorrichtung.
   d. Werfen Sie die Spitzen in ihre Original-TTC aus.
   e. Lassen Sie die Vakuumpumpe eingeschaltet, bis die Schläuche der Absaugvorrichtung trocken sind, um Rückfluss zu verhindern.

f. Dekontaminieren Sie die Oberflächen der Absaugvorrichtung, wie in *TCS-Einheit* beschrieben.

3. TCS-Abfallbehälter

   Entfernen Sie die Abfallflasche aus dem Target-Capture-System, wenn die Abfallflasche 25% voll ist, bzw. jede Woche.

   a. Schalten Sie die Vakuumpumpe aus und lassen Sie den Vakuumdruck angleichen.

   b. Geben Sie die Schnellverschlussvorrichtungen zwischen der Abfallflasche und der Überlaufflasche sowie der Abfallflasche und der Absaugvorrichtung frei.

   c. Entfernen Sie die Abfallflasche vom Plexiglasbehälter für die Absaugflaschen.

   d. Entfernen Sie den Deckel und geben Sie vorsichtig 400 mL 5%ige bis 7%ige (0,7 M bis 1,0 M) Natriumhypochloritlösung in die Flasche hinzu (oder 1 L, wenn eine 10-Liter-Abfallflasche verwendet wird).

      Hinweis: *Das kann unter einem Dunstabzug erfolgen, um die Freisetzung von Dämpfen in das Labor zu verhindern.*

   e. Verschließen Sie die Abfallflasche mit dem Deckel und vermischen Sie den Inhalt vollständig durch vorsichtiges Schwenken.

   f. Lassen Sie die Abfallflasche 15 Minuten stehen und entsorgen Sie dann den Inhalt (Abfall).

   g. Spülen Sie die Abfallflasche mit Wasser, um etwaigen Restabfall zu entfernen.

   h. Verschließen Sie die leere Abfallflasche und stellen Sie sie in den Plexiglasbehälter für die Absaugflaschen. Bringen Sie die Schnellverschlussvorrichtung an der TCS-Einheit an. Entsorgen Sie beide Handschuhe vorsichtig.

4. TCS-Einheit

   Wischen Sie die Oberflächen der TCS-Einheit, der Absaugvorrichtung und der Waschpuffer-Auswerferspitzen mit Papierhandtüchern ab, die mit 2,5%iger bis 3,5%iger (0,35 M bis 0,5 M) Natriumhypochloritlösung angefeuchtet wurden. Spülen Sie sie im Anschluss an den Bleichmittelschritt mit Wasser ab und trocknen Sie die Oberflächen vollständig mit Papierhandtüchern ab.

5. Ständer

   Tauchen Sie die Ständer in 2,5%ige bis 3,5%ige (0,35 M bis 0,5 M) Natrium-hypochloritlösung. Stellen Sie dabei sicher, dass sie von der Natriumhypochloritlösung bedeckt sind. Lassen Sie die Ständer 10 Minuten eingetaucht. Eine längere Exposition kann Beschädigung der Ständer zur Folge haben. Spülen Sie die Ständer gründlich mit Wasser ab und setzen Sie sie auf eine saubere, saugfähige Unterlage. Lassen Sie die Ständer gut an der Luft trocknen. Lassen Sie die Ständer aufrecht, nicht umgedreht, trocknen, um ihre Lebensdauer zu verlängern.

I. Assaykontamination

1. Verunreinigungsmaterialien können eingeschleppt werden, wenn während des Testprotokolls nicht mit genügend Vorsicht vorgegangen wird.
2. Die TTUs müssen in Deaktivierungsflüssigkeit dekontaminiert werden, wie unter *Nachweis* beschrieben. Die TTUs dürfen nicht wieder verwendet werden.
3. Führen Sie eine regelmäßige Dekontamination der Geräte und Arbeitsflächen nach der in *Verfahrenshinweise*, *Dekontamination* beschriebenen Anleitung durch.

4. Wie in jedem Reagenzsystem kann übermäßiger Puder auf manchen Handschuhen eine Kontamination geöffneter Reaktionsgefäße verursachen. Es werden ungepuderte Handschuhe empfohlen.

J. Protokoll zur Überwachung auf Laborkontamination für DTS Systems

Es gibt viele laborspezifische Faktoren, die zu Kontamination beitragen können, darunter Testvolumen, Arbeitsablauf, Krankheitsprävalenz und verschiedene andere Laboraktivitäten. Diese Faktoren sind zu berücksichtigen, wenn die Häufigkeit der Kontaminationsüberwachung festgelegt wird. Die Intervalle zur Kontaminations-überwachung sollten im Hinblick auf die Praktiken und Verfahren jedes Labors festgelegt werden.

Zur Überwachung auf Laborkontamination kann das folgende Verfahren mit dem APTIMA-Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für endozervikale und männliche urethrale Abstrichproben durchgeführt werden:

1. Beschriften Sie die Tupfertransportröhrchen mit den Zahlen, die den zu testenden Bereichen entsprechen.
2. Nehmen Sie den Abstrichtupfer (blauer Schaft mit grünem Aufdruck) aus der Verpackung, feuchten Sie den Tupfer im Tupfertransportmedium an und nehmen Sie im ausgewiesenen Bereich mit einer Kreisbewegung einen Abstrich auf.
3. Setzen Sie den Tupfer sofort in das Transportröhrchen ein.
4. Den Tupferschaft an der Einkerbung vorsichtig brechen. Dabei darauf achten, dass der Inhalt nicht verspritzt wird.
5. Verschließen Sie das Tupfertransportröhrchen wieder fest.
6. Wiederholen Sie Schritt 2 bis 5 für alle Abstrichbereiche.
7. Testen Sie den Tupfer mit dem APTIMA COMBO 2 Assay gemäß *Testverfahren mit DTS Systems*.

   Wenn die Ergebnisse CT- bzw. GC-positiv oder unbestimmt sind (siehe *Testauswertung — Qualitätskontrolle/Patientenergebnisse*), ist möglicherweise die Oberfläche kontaminiert und sollte durch Behandlung mit Natriumhypochloritlösung, wie in *Testverfahren mit DTS-Systemen*, *Gerätevorbereitung* empfohlen, dekontaminiert werden.

Hinweis: *Wenn eine Kontamination des Wasserbades vermutet wird, kann das Wasser mit dem Testverfahren für Urinproben getestet werden, indem 2,0 mL des Wassers in ein Urinproben-Transportröhrchen hinzugegeben wird.*

K. Fehlersuche

1. Niedrige Werte bei Positivkontrollen können durch falsche Temperaturen in verschiedenen Schritten des Assays oder durch Überschreiten der Selektionszeit im Selektionsschritt über die empfohlene Zeit hinaus verursacht werden.
2. Hohe Hintergrundwerte können auftreten, wenn die Selektionszeit im Selektionsschritt verkürzt wird, die Selektionstemperatur nicht korrekt ist oder nach der Zugabe des Selektionsreagenzes nicht ausreichend gemischt wird.
3. Wenn die Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC positiv oder unbestimmt für GC ist, oder wenn die Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT positiv oder unbestimmt für CT ist, siehe die weiteren Informationen unter *Verfahrenshinweise*, *Assaykontamination*.

TIGRIS DTS System

Die Reagenzien für den APTIMA COMBO 2 Assay für CT und GC auf dem TIGRIS DTS System sind unten aufgeführt. Die Symbole zur Identifikation der Reagenzien sind neben dem Reagenznamen angegeben.

Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien

APTIMA COMBO 2 Assay Kit, 250 Tests (2 Schachteln und 1 Kontrollenkit) (Kat.-Nr. 301130 und 301130B)

APTIMA COMBO 2, gekühlte Schachtel (Kasten 1 von 2)
(nach Empfang bei 2 °C bis 8 °C lagern)

Symbol	Bestandteil	Menge
A	**APTIMA COMBO 2-Amplifikationsreagenz** *Nukleinsäuren, getrocknet in gepufferter Lösung mit < 5% Füllstoff.*	1 Fläschchen
E	**APTIMA COMBO 2-Enzymreagenz** *Reverse Transkriptase und RNA-Polymerase, getrocknet in HEPES-gepufferter Lösung mit < 10% Füllreagenz.*	1 Fläschchen
P	**APTIMA COMBO 2-Sondenreagenz** *Nicht infektiöse chemilumineszierende DNA-Sonden, getrocknet in sukzinatgepufferter Lösung mit < 5% Detergens.*	1 Fläschchen
TCR-B	**APTIMA COMBO 2-Target-Capture-Reagenz B** *Nicht infektiöse Nukleinsäuren in gepufferter Lösung mit < 5% Detergens.*	1 x 0,61 mL

APTIMA COMBO 2, Raumtemperatur-Schachtel (Kasten 2 von 2)
(nach Empfang bei 15 °C bis 30 °C lagern)

Symbol	Bestandteil	Menge
AR	**APTIMA COMBO 2-Amplifikationsrekonstitutionslösung** *Wässrige Lösung mit Konservierungsmitteln.*	1 x 27,7 mL
ER	**APTIMA COMBO 2-Enzymrekonstitutionslösung** *HEPES-gepufferte Lösung mit oberflächenaktiver Substanz und Glyzerol.*	1 x 11,1 mL
PR	**APTIMA COMBO 2-Sondenrekonstitutionslösung** *Sukzinatgepufferte Lösung mit < 5% Detergens.*	1 x 35,4 mL
S	**APTIMA COMBO 2- Selektionsreagenz** *600 mM Boratpufferlösung mit oberflächenaktiver Substanz.*	1 x 108 mL
TCR	**APTIMA COMBO 2- Target-Capture-Reagenz** *Gepufferte Salzlösung mit Festphase und Fänger-Oligomeren.*	1 x 54 mL
	Rekonstitutions-verbindungsstücke	3
	Hauptchargen-Barcode-Blatt	1 Blatt

APTIMA Kontrollenkit
(nach Empfang bei 2 °C bis 8 °C lagern)

Symbol	Bestandteil	Menge
PCT/NGC	**APTIMA Positive Kontrolle, CT / Negative Kontrolle, GC** *Nicht infektiöse CT- Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit < 5% Detergens. Jede 400 µL-Probe enthält das geschätzte rRNA-Äquivalent von 1 CT IFU (5fg/Test*).*	5 x 1,7 mL
PGC/NCT	**APTIMA Positive Kontrolle, GC / Negative Kontrolle, CT** *Nicht infektiöse GC-Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit < 5% Detergens. Jede 400 µL-Probe enthält das geschätzte rRNA-Äquivalent von 50 GC-Zellen (250 fg/Test*).*	5 x 1,7 mL

*Die rRNA-Äquivalente wurden auf der Grundlage der Genomgröße und des geschätzten DNA:RNA-Verhältnisses/Zelle jedes Organismus berechnet.

Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

Hinweis: *Materialien, die von Gen-Probe erhältlich sind, sind mit der Katalognummer aufgeführt, sofern nicht anders angegeben.*

	Kat.-Nr.
TIGRIS DTS System	105118
APTIMA Assay Fluids Kit *(APTIMA Waschlösung, APTIMA Puffer für Deaktivierungsflüssigkeit und APTIMA Ölreagenz)*	302382
APTIMA Auto Detect Kit (Auto-Detect-Kit)	301048
APTIMA System Fluid Preservative Kit (Konservierungsmittel-Kit für Systemflüssigkeit)	302380
Spitzen, 1000 µL, leitfähig, zur Flüssigkeitsstandmessung	10612513 (Tecan)
TIGRIS DTS System Durchlaufkit mit *Multi-Röhrchen-Einheiten (Multi-tube Units, MTU) 104772-02* *MTU-/Spitzen-Entsorgungstaschen-Kit 900907* *MTU-Abfalldeflektoren 900931* *MTU-Abfallabdeckungen 105523*	301191
APTIMA-Probentransferkit *Zur Verwendung mit Proben in PreservCyt-Lösung*	301154C
APTIMA Entnahmekit für Vaginalabstrichproben	301162
APTIMA-Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für endozervikale und männliche urethrale Abstriche verwendet werden	301041
APTIMA Urinprobenentnahmekit für Urinproben von Männern und Frauen	301040
APTIMA Urinproben-Transportröhrchen für Urinproben von Männern und Frauen	105575
Chlorbleiche, 5% bis 7% (0,7 M bis 1,0 M) Natriumhypochloritlösung	—
Wasser für das TIGRIS DTS System *Spezifikationen bitte dem TIGRIS DTS System Operator's Manual entnehmen*	—

	Kat.-Nr.
Einweghandschuhe	—
SysCheck Kalibrationsstandard	301078
APTIMA durchlässige Kappen	105668
Ersatzkappen, undurchlässig	103036A
Ersatzkappen für Kits mit 250 Tests	—
Rekonstitutionslösungen für Amplifikations- und Sondenreagenz	*CL0041 (100 Kappen)*
Rekonstitutionslösung für Enzymreagenz	*501616 (100 Kappen)*
TCR und Selektionsreagenz	*CL0040 (100 Kappen)*

Optionale Materialien

	Kat.-Nr.
APTIMA Kontrollenkit	301110
GEN-PROBE Bleichmittelverstärker	302101
für die routinemäßige Reinigung von Oberflächen und Geräten	

Testverfahren mit dem TIGRIS DTS System

Hinweis: *Nähere Verfahrensinformationen zum TIGRIS DTS System finden Sie im Bedienungsanleitung für das TIGRIS DTS System (TIGRIS DTS System Operator's Manual).*

A. Vorbereitung des Arbeitsbereichs

1. Reinigen Sie Arbeitsflächen, auf denen Reagenzien und Proben vorbereitet werden sollen. Wischen Sie die Arbeitsflächen mit einer Natriumhypochloritlösung von 2,5% bis 3,5% (0,35 M bis 0,5 M) ab. Lassen Sie die Natriumhypochloritlösung mindestens eine 1 Minute auf den Flächen einwirken. Spülen Sie sie anschließend mit Wasser ab. Lassen Sie die Natriumhypochloritlösung nicht trocknen. Decken Sie die Arbeitsfläche, auf der die Reagenzien und Proben vorbereitet werden, mit sauberen, absorbierenden Labortischunterlagen mit Kunststoffunterschicht ab.

B. Reagenzrekonstitution/Vorbereitung eines neuen Kits

Hinweis: *Die Reagenzrekonstitution sollte vor Beginn von Arbeiten mit dem TIGRIS DTS System durchgeführt werden.*

1. Kombinieren Sie zur Rekonstitution der Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenzien die Flaschen des gefriergetrockneten Reagenzes mit der Rekonstitutionslösung. Wenn sie gekühlt sind, lassen Sie die Rekonstitutionslösungen vor dem Gebrauch auf Raumtemperatur kommen.
   a. Paaren Sie jede Rekonstitutionslösung mit ihrem gefriergetrockneten Reagenz. Stellen Sie vor Anbringung des Rekonstitutionsverbindungsstücks sicher, dass die Rekonstitutionslösung und das gefriergetrocknete Reagenz entsprechend farbcodierte Etiketten aufweisen.
   b. Prüfen Sie die Chargennummern auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt um sicherzustellen, dass die entprechenden Reagenzien richtig miteinander gepaart wurden.
   c. Öffnen Sie das Fläschchen mit dem gefriergetrockneten Reagenz und stecken Sie das gekerbte Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks fest in die Fläschchenöffnung (Abb. 2, Schritt 1).

d. Öffnen Sie die Flasche mit der entsprechenden Rekonstitutionslösung und legen Sie den Deckel auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche.

e. Halten Sie die Flasche mit der Rekonstitutionslösung auf dem Labortisch fest und stecken Sie das andere Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks fest in die Flaschenöffnung (Abb. 2, Schritt 2).

f. Drehen Sie die zusammengefügten Flaschen langsam um. Lassen Sie die Lösung aus der Flasche in das Glasfläschchen ablaufen (Abb. 2, Schritt 3).

g. Mischen Sie die Lösung im Fläschchen durch behutsames Schwenken. Beim Schwenken des Fläschchens Schaumbildung vermeiden (Abb. 2, Schritt 4).

h. Warten Sie, bis sich das gefriergetrocknete Reagenz aufgelöst hat, und drehen Sie dann die zusammengefügten Flaschen erneut um. Ein Neigungswinkel von 45° ermöglicht, die Schaumbildung auf ein Mindestmaß zu beschränken (Abb. 2, Schritt 5). Lassen Sie die gesamte Flüssigkeit in die Kunststoffflasche zurücklaufen.

i. Entfernen Sie das Rekonstitionsverbindungsstück und das Glasfläschchen (Abb. 2, Schritt 6).

j. Verschließen Sie die Plastikflasche wieder. Tragen Sie die Initialen des Bedieners und das Rekonstitutionsdatum auf dem Etikett ein (Abb. 2, Schritt 7).

k. Entsorgen Sie das Rekonstitutionsverbindungsstück und das Glasfläschchen (Abb. 2, Schritt 8).

Warnung: *Bei der Rekonstitution von Reagenzien Schaumbildung vermeiden. Schaum beeinträchtigt die Füllstandsmessung im TIGRIS DTS System.*

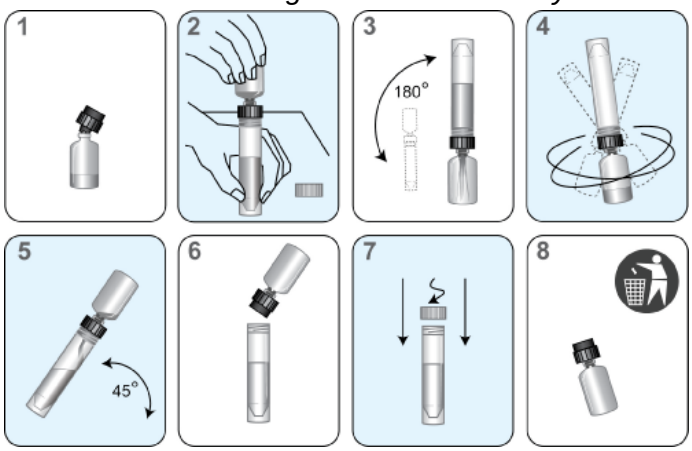

Abb. 2. Rekonstitutionsverfahren mit dem TIGRIS DTS System oder PANTHER System

2. Vorbereitung von Target-Capture-Arbeitsreagenz (Working Target Capture Reagent, wTCR)

a. Paaren Sie die entsprechenden Flaschen TCR und TCR-B.

b. Prüfen Sie die Reagenzchargennummern auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt um sicherzustellen, dass die entprechenden Reagenzien im Kit miteinander gepaart wurden.

c. Öffnen Sie die Flasche mit TCR und legen Sie den Deckel auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche.

d. Öffnen Sie die Flasche mit TCR-B und gießen Sie den gesamten Inhalt in die Flasche mit TCR. Sie können erwarten, dass eine geringe Menge Flüssigkeit in der TCR-B-Flasche verbleibt.

e. Verschließen Sie die TCR-Flasche und schwenken Sie die Lösung behutsam, um den Inhalt zu mischen. Vermeiden Sie während dieses Schritts Schaumbildung.

f. Tragen Sie die Initialen des Bedieners und das aktuelle Datum auf dem Etikett ein.

g. Werfen Sie die TCR-B-Flasche und den Deckel weg.

3. Vorbereitung von Selektionsreagenz
   a. Prüfen Sie die Chargennummer auf der Reagenzflasche, um sicherzustellen, dass sie mit der Chargennummer auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt übereinstimmt.
   b. Tragen Sie die Initialen des Bedieners und das aktuelle Datum auf dem Etikett ein.

Hinweis: *Mischen Sie alle Reagenzien vor dem Einsetzen in das System gründlich durch vorsichtiges Umdrehen. Beim Umdrehen der Reagenzien Schaumbildung vermeiden.*

C. Vorbereitung von Reagenzien (für bereits rekonstituierte Reagenzien)
1. Zuvor rekonstituierte Sonden-, Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenzien müssen vor dem Start des Assays auf Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) gebracht werden.
2. Wenn das rekonstituierte Sondenreagenz einen Niederschlag enthält, der bei Raumtemperatur nicht wieder in Lösung geht, erwärmen Sie die mit Deckel verschlossene Flasche 1 bis 2 Minuten auf eine Temperatur nicht über 62 °C. Nach diesem Erwärmungsschritt kann das Sondenreagenz verwendet werden, selbst wenn noch ein Restpräzipitat vorhanden ist. Mischen Sie das Sondenreagenz durch Umdrehen, ohne Schaum zu bilden, vor der Ladung ins System.
3. Mischen Sie alle Reagenzien vor dem Einsetzen in das System gründlich durch vorsichtiges Umdrehen. Beim Umdrehen der Reagenzien Schaumbildung vermeiden.
4. Füllen Sie Reagenzflaschen nicht nach. Das TIGRIS DTS System erkennt Flaschen, die nachgefüllt wurden, und nimmt sie nicht an.

D. Probenhandhabung
1. Lassen Sie die Kontrollen und Proben vor der Verarbeitung auf Raumtemperatur kommen.
2. **Proben nicht mit dem Vortex-Mischer mischen.**
3. Überprüfen Sie optisch, dass jedes Probenröhrchen eines der folgenden Kriterien erfüllt:
   a. In Unisex-Tupfer-Probentransportröhrchen befindet sich jeweils ein einzelner blauer APTIMA Entnahmetupfer.
   b. In Vagina-Tupfer-Probentransportröhrchen befindet sich jeweils ein einzelner rosafarbener APTIMA Entnahmetupfer.
   c. In Urin-Probentransportröhrchen liegt das End-Urinvolumen zwischen den schwarzen Füllstandsmarkierungen.
   d. In APTIMA Probentransportröhrchen für Liquid-Pap-Proben in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) befindet sich kein Tupfer.
4. Prüfen Sie die Probenröhrchen vor dem Laden in den Ständer:
   a. Wenn sich im Transportgefäß im Raum zwischen der Flüssigkeit und dem Deckel Luftblasen befinden, zentrifugieren Sie das Reaktionsgefäß 5 Minuten bei 420 RCF, um die Luftblasen zu entfernen.
   b. Wenn ein Transportrgefäß ein geringeres Volumen aufweist, als es in der Regel vorliegt, wenn die Sammelanleitung befolgt wurde, zentrifugieren Sie das Reaktionsgefäß 5 Minuten bei 420 RCF, um sicherzustellen, dass sich keine Flüssigkeit im Deckel befindet.
   c. Falls der Flüssigkeitsstand in einem Urintransportröhrchen nicht zwischen den beiden schwarzen Markierungslinien liegt, muss die Probe verworfen werden. Nicht in ein überfülltes Reaktionsgefäß stechen.

d. Wenn eine Urinprobe ein Präzipitat enthält, die Probe bis zu 5 Minuten auf 37 °C erwärmen. Wenn das Präzipitat nicht wieder in Lösung geht, stellen Sie sicher, dass das Präzipitat nicht die Probenabgabe verhindert.transfer nicht behindert.

Hinweis: *Bei Nichtbefolgen von Schritt 4a – 4c kann aus dem Probenröhrchendeckel Flüssigkeit auslaufen.*

Hinweis: *Pro Probenröhrchen können bis zu 3 getrennte Aliquote getestet werden. Wenn versucht wird, mehr als 3 Aliquote aus einem Probenröhrchen zu pipettieren, kann es zu Fehlern aufgrund unzureichender Mengen kommen.*

E. Vorbereitung des Systems

Richten Sie das System und die Arbeitsliste entsprechend den Anweisungen im *Bedienungsanleitung für das TIGRIS DTS System (TIGRIS DTS System Operator's Manual)* und im Abschnitt *Verfahrenshinweise* ein.

Verfahrenshinweise

A. Controls

1. Anfangs- und Endkontrollen sind erforderlich, um einen vorschriftsmäßigen Betrieb mit der APTIMA Assay-Software für das TIGRIS DTS System sicherzustellen. Die Positivkontrolle, CT/ Negativkontrolle, GC müssen in der ersten Position und der vorletzten Position einer Arbeitsliste sein. Das Etikett dieser Kontrolle ist rosa. Der Etiketttext lautet „CONROL + CT PCT / CONTROL – GC NGC". Die Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT müssen in der zweiten Position und der letzten Position einer Arbeitsliste sein. Diese Kontrolle hat ein blau-grünes Etikett. Der Etiketttext lautet „CONTROL + GC PGC / CONTROL – CT NCT".
2. Jedes APTIMA-Kontrollgefäß kann einmal getestet werden. Wenn versucht wird, mehr als einmal aus dem Röhrchen zu pipettieren, kann es zu Fehlern aufgrund unzureichender Mengen kommen.

B. Temperatur

Raumtemperatur ist definiert als 15 °C bis 30 °C.

C. Handschuhpuder

Wie in jedem Reagenzsystem kann übermäßiger Puder auf manchen Handschuhen eine Kontamination geöffneter Reaktionsgefäße verursachen. Es werden ungepuderte Handschuhe empfohlen.

D. Überwachungsprotokoll für Laborkontamination für das TIGRIS DTS System

Es gibt viele laborspezifische Faktoren, die zu Kontamination beitragen können, darunter Testvolumen, Arbeitsablauf, Krankheitsprävalenz und verschiedene andere Laboraktivitäten. Diese Faktoren sind zu berücksichtigen, wenn die Häufigkeit der Kontaminationsüberwachung festgelegt wird. Die Intervalle zur Kontaminations-überwachung sollten im Hinblick auf die Praktiken und Verfahren jedes Labors festgelegt werden.

Zur Überwachung auf Laborkontamination kann das folgende Verfahren mit dem APTIMA-Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für endozervikale und männliche urethrale Abstrichproben durchgeführt werden:

1. Beschriften Sie die Tupfertransportgefäße mit den Zahlen, die den zu testenden Bereichen entsprechen.
2. Nehmen Sie den Abstrichtupfer (blauer Schaft mit grünem Aufdruck) aus der Verpackung, feuchten Sie den Tupfer im Tupfertransportmedium an und nehmen Sie im ausgewiesenen Bereich mit einer Kreisbewegung einen Abstrich auf.
3. Setzen Sie den Tupfer sofort in das Transportgefäß ein.
4. Den Tupferschaft an der Einkerbung vorsichtig brechen. Dabei darauf achten, dass der Inhalt nicht verspritzt wird.
5. Verschließen Sie das Tupfertransportgefäß wieder fest.
6. Wiederholen Sie Schritt 2 bis 5 für alle Abstrichbereiche.

Wenn die Ergebnisse CT- bzw. GC-positiv oder unbestimmt sind, lesen Sie unter *Testauswertung — Qualitätskontrolle/Patientenergebnisse* nach. Weitere, für das TIGRIS DTS System spezifische Informationen zur Kontaminationsüberwachung finden sich in der *Bedienungsanleitung für das TIGRIS DTS System (TIGRIS DTS System Operator's Manual)*.

PANTHER System

Die Reagenzien für den APTIMA COMBO 2 Assay für CT und GC auf dem PANTHER System sind unten aufgeführt. Die Symbole zur Identifikation der Reagenzien sind neben dem Reagenznamen angegeben.

Im Lieferumfang enthaltene Reagenzien und Materialien

APTIMA COMBO 2 Assay Kit

100 Tests (2 Schachteln und 1 Kontrollenkit) (Kat.-Nr. 302923)

250 Tests (2 Schachteln und 1 Kontrollenkit) (Kat.-Nr. 303094)

APTIMA COMBO 2, gekühlte Schachtel (Schachtel 1 von 2)
(nach Empfang bei 2 °C bis 8 °C lagern)

Symbol	Bestandteil	Menge Kit für 250 Tests	Menge Kit für 100 Tests
A	**APTIMA COMBO 2-Amplifikationsreagenz** *Nukleinsäuren, getrocknet in gepufferter Lösung mit < 5% Füllstoff.*	1 Fläschchen	1 Fläschchen
E	**APTIMA COMBO 2-Enzymreagenz** *Reverse Transkriptase und RNA-Polymerase, getrocknet in HEPES-gepufferter Lösung mit < 10% Füllreagenz.*	1 Fläschchen	1 Fläschchen
P	**APTIMA COMBO 2-Sondenreagenz** *Nicht infektiöse chemilumineszie-rende DNA-Sonden, getrocknet in Succinatpuffer-lösung mit < 5% Detergens.*	1 Fläschchen	1 Fläschchen
TCR-B	**APTIMA COMBO 2-Target-Capture-Reagenz B** *Nicht infektiöse Nukleinsäuren in gepufferter Lösung mit < 5% Detergens.*	1 x 0,61 mL	1 x 0,30 mL

APTIMA COMBO 2, Raumtemperatur-Schachtel (Schachtel 2 von 2)
(nach Empfang bei 15 °C bis 30 °C lagern)

Symbol	Bestandteil	Menge Kit für 250 Tests	Menge Kit für 100 Tests
AR	**APTIMA COMBO 2-Amplifikationsrekonstitutionslösung** *Wässrige Lösung mit Konservierungsmitteln.*	1 x 27,7 mL	1 x 11,9 mL
ER	**APTIMA COMBO 2-Enzymrekonstitutionslösung** *HEPES-gepufferte Lösung mit oberflächenaktiver Substanz und Glyzerol.*	1 x 11,1 mL	1 x 6,3 mL
PR	**APTIMA COMBO 2-Sondenrekonstitutionslösung** *Sukzinatgepufferte Lösung mit < 5% Detergens.*	1 x 35,4 mL	1 x 15,2 mL

APTIMA COMBO 2, Raumtemperatur-Schachtel (Schachtel 2 von 2)
(nach Empfang bei 15 °C bis 30 °C lagern)

Symbol	Bestandteil	Menge Kit für 250 Tests	Menge Kit für 100 Tests
S	**APTIMA COMBO 2- Selektionsreagenz** *600 mM Boratpufferlösung mit oberflächenaktiver Substanz.*	1 x 108 mL	1 x 43,0 mL
TCR	**APTIMA COMBO 2- Target-Capture-Reagenz** *Gepufferte Salzlösung mit Festphase und Fänger-Oligomeren.*	1 x 54 mL	1 x 26,0 mL
	Rekonstitutions-verbindungsstücke	3	3
	Hauptchargen-Barcode-Blatt	1 Blatt	1 Blatt

APTIMA Kontrollenkit
(nach Empfang bei 2 °C bis 8 °C lagern)

Symbol	Bestandteil	Menge
PCT/NGC	**APTIMA Positive Kontrolle, CT / Negative Kontrolle, GC** *Nicht infektiöse CT- Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit < 5% Detergens. Jede 400 µL-Probe enthält das geschätzte rRNA-Äquivalent von 1 CT IFU (5fg/Test*).*	5 x 1,7 ml
PGC/NCT	**APTIMA Positive Kontrolle, GC / Negative Kontrolle, CT** *Nicht infektiöse GC-Nukleinsäure in gepufferter Lösung mit < 5% Detergens. Jede 400 µL-Probe enthält das geschätzte rRNA-Äquivalent von 50 GC-Zellen (250fg/Test*).*	5 x 1,7 ml

*Die rRNA-Äquivalente wurden auf der Grundlage der Genomgröße und des geschätzten DNA:RNA-Verhältnisses/Zelle jedes Organismus berechnet.

Erforderliche, jedoch nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

Hinweis: *Materialien, die von Gen-Probe erhältlich sind, sind mit der Katalognummer aufgeführt, sofern nicht anders angegeben.*

	Kat.-Nr.
PANTHER System	303095
APTIMA Assay Fluids Kit *(APTIMA Waschlösung, APTIMA Puffer für Deaktivierungsflüssigkeit und APTIMA Ölreagenz)*	303014 (1000 Tests)
APTIMA Auto Detect Kit (Auto-Detect-Kit)	303013 (1000 Tests)
Multi-Röhrchen-Einheiten (Multi-tube Units, MTUs)	104772-02
PANTHER Entsorgungsbeutel-Kit	902731
PANTHER Abfallbehälterabdeckung	902714
Oder PANTHER Durchlaufkit *enthält MTUs, Entsorgungsbeutel, Abfallbehälterabdeckungen, Assay Fluids und Auto Detect-Reagenzien*	303096 (5000 Tests)

Spitzen, 1000 µL, leitfähig, zur Flüssigkeitsstandmessung	10612513 (Tecan)
APTIMA-Probentransferkit *Zur Verwendung mit Proben in PreservCyt-Lösung*	301154C
APTIMA Probenentnahmekit für Vaginalabstriche	301162
APTIMA-Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für endozervikale und männliche urethrale Abstriche verwendet werden	301041
APTIMA Urinprobenentnahmekit für Urinproben von Männern und Frauen	301040
APTIMA Urinproben-Transportröhrchen für Urinproben von Männern und Frauen	105575
Chlorbleiche, 5% bis 7% (0,7 M bis 1,0 M) Natriumhypochloritlösung	—
Einweghandschuhe--	—
SysCheck Kalibrationsstandard	301078
APTIMA durchlässige Kappen	105668
Ersatzkappen, undurchlässig	103036A
Ersatzkappen für Kits mit 250 Tests	—
Rekonstitutionslösungen für Amplifikations- und Sondenreagenz	*CL0041 (100 Kappen)*
Rekonstitutionslösung für Enzymreagenz	*501616 (100 Kappen)*
TCR und Selektionsreagenz	*CL0040 (100 Kappen)*
Ersatzkappen für Kits mit 100 Tests	—
Rekonstitutionslösungen für Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenz	*CL0041 (100 Kappen)*
TCR und Selektionsreagenz	*501604 (100 Kappen)*

Optionale Materialien

	Kat.-Nr.
APTIMA Kontrollenkit	301110
GEN-PROBE Bleichmittelverstärker *für die routinemäßige Reinigung von Oberflächen und Geräten*	302101

Testverfahren mit dem PANTHER System

Hinweis: *Nähere Verfahrensinformationen zum PANTHER System finden Sie im Bedienungsanleitung für das PANTHER System (PANTHER System Operator's Manual).*

A. Vorbereitung des Arbeitsbereichs

1. Reinigen Sie Arbeitsflächen, auf denen Reagenzien und Proben vorbereitet werden sollen. Wischen Sie die Arbeitsflächen mit einer Natriumhypochloritlösung von 2,5% bis 3,5 % (0,35 M bis 0,5 M) ab. Lassen Sie die Natriumhypochloritlösung mindestens eine 1 Minute auf den Flächen einwirken. Spülen Sie sie anschließend mit Wasser ab. Lassen Sie die Natriumhypochloritlösung nicht trocknen. Decken Sie die Arbeitsfläche, auf der die Reagenzien und Proben vorbereitet werden, mit sauberen, absorbierenden Labortischunterlagen mit Kunststoffunterschicht ab.

B. Reagenzrekonstitution/Vorbereitung eines neuen Kits

Hinweis: *Die Reagenzrekonstitution sollte vor Beginn von Arbeiten mit dem PANTHER System durchgeführt werden.*

1. Mischen Sie zur Rekonstitution von Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenz jeweils die Flasche mit gefriergetrocknetem Reagenz mit der Rekonstitutionslösung. Wenn sie gekühlt sind, lassen Sie die Rekonstitutionslösungen vor dem Gebrauch auf Raumtemperatur kommen.
   a. Paaren Sie jede Rekonstitutionslösung mit ihrem lyophilisierten Reagenz. Stellen Sie vor Anbringung des Rekonstitutionsverbindungsstücks sicher, dass die Rekonstitutionslösung und das Reagenz übereinstimmende Etikettenfarben aufweisen.
   b. Prüfen Sie die Chargennummern auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt um sicherzustellen, dass die entprechenden Reagenzien richtig miteinander gepaart wurden.
   c. Öffnen Sie das Fläschchen mit dem gefriergetrockneten Reagenz und stecken Sie das gekerbte Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks fest in die Fläschchenöffnung (Abb. 3, Schritt 1).
   d. Öffnen Sie die Flasche mit der entsprechenden Rekonstitutionslösung und legen Sie den Deckel auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche.
   e. Halten Sie die Flasche mit der Rekonstitutionslösung auf dem Labortisch fest und stecken Sie das andere Ende des Rekonstitutionsverbindungsstücks fest in die Flaschenöffnung (Abb. 3, Schritt 2).
   f. Drehen Sie die zusammengefügten Flaschen langsam um. Lassen Sie die Lösung aus der Flasche in das Glasfläschchen ablaufen (Abb. 3, Schritt 3).
   g. Mischen Sie die Lösung in der Flasche durch behutsames Schwenken. Vermeiden Sie Schaumbildung beim Schwenken der Flasche (Abb. 3, Schritt 4).
   h. Warten Sie, bis sich das gefriergetrocknete Reagenz aufgelöst hat, und drehen Sie dann die zusammengefügten Flaschen erneut um. Ein Neigungswinkel von 45° ermöglicht, die Schaumbildung auf ein Mindestmaß zu beschränken (Abb. 3, Schritt 5). Lassen Sie die gesamte Flüssigkeit in die Kunststoffflasche zurücklaufen.
   i. Entfernen Sie das Rekonstitutionsverbindungsstück und das Glasfläschchen (Abb. 3, Schritt 6).
   j. Verschließen Sie die Plastikflasche wieder. Tragen Sie die Initialen des Bedieners und das Rekonstitutionsdatum auf dem Etikett ein (Abb. 3, Schritt 7).

k. Entsorgen Sie das Rekonstitutionsverbindungsstück und das Glasfläschchen (Abb. 3, Schritt 8).

Warnung: *Bei der Rekonstitution von Reagenzien Schaumbildung vermeiden. Schaum beeinträchtigt die Füllstandsmessung im PANTHER System.*

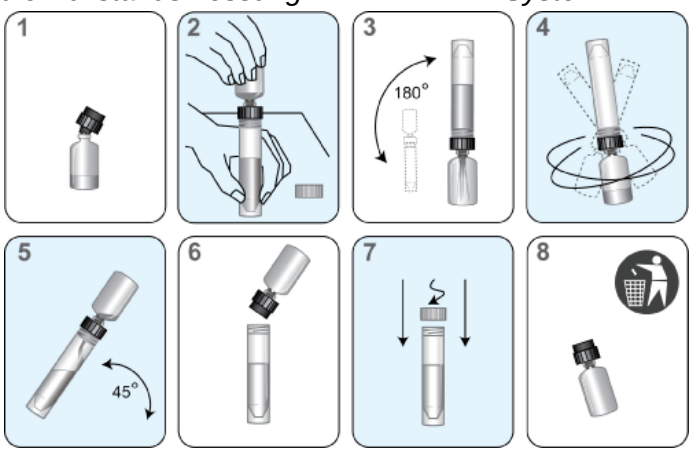

Abb. 3. Rekonstitutionsverfahren mit dem TIGRIS DTS System oder PANTHER System

2. Vorbereitung von Target-Capture-Arbeitsreagenz (Working Target Capture Reagent, wTCR)
   a. Paaren Sie die entsprechenden Flaschen TCR und TCR-B.
   b. Prüfen Sie die Reagenzchargennummern auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt um sicherzustellen, dass die entprechenden Reagenzien im Kit miteinander gepaart wurden.
   c. Öffnen Sie die Flasche mit TCR und legen Sie den Deckel auf eine saubere, abgedeckte Arbeitsfläche.
   d. Öffnen Sie die Flasche mit TCR-B und gießen Sie den gesamten Inhalt in die Flasche mit TCR. Sie können erwarten, dass eine geringe Menge Flüssigkeit in der TCR-B-Flasche verbleibt.
   e. Verschließen Sie die TCR-Flasche und schwenken Sie die Lösung behutsam, um den Inhalt zu mischen. Vermeiden Sie während dieses Schritts Schaumbildung.
   f. Tragen Sie die Initialen des Bedieners und das aktuelle Datum auf dem Etikett ein.
   g. Werfen Sie die TCR-B-Flasche und den Deckel weg.
3. Vorbereitung von Selektionsreagenz
   a. Prüfen Sie die Chargennummer auf der Reagenzflasche, um sicherzustellen, dass sie mit der Chargennummer auf dem Hauptchargen-Barcodeblatt übereinstimmt.
   b. Tragen Sie die Initialen des Bedieners und das aktuelle Datum auf dem Etikett ein.

Hinweis: *Mischen Sie alle Reagenzien vor dem Laden in das System durch vorsichtiges Umdrehen gründlich durch. Beim Umdrehen der Reagenzien Schaumbildung vermeiden.*

C. Vorbereitung von Reagenzien (für bereits rekonstituierte Reagenzien)

1. Zuvor rekonstituierte Sonden-, Amplifikations-, Enzym- und Sondenreagenzien müssen vor dem Start des Tests auf Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) gebracht werden.
2. Wenn das rekonstituierte Sondenreagenz einen Niederschlag enthält, der bei Raumtemperatur nicht wieder in Lösung geht, erwärmen Sie die mit Deckel verschlossene Flasche 1 bis 2 Minuten auf eine Temperatur nicht über 62 °C. Nach diesem Erwärmungsschritt kann das Sondenreagenz verwendet werden, selbst wenn noch ein Restpräzipitat vorhanden ist. Mischen Sie das Sondenreagenz durch Umdrehen, ohne Schaum zu bilden, vor der Ladung ins System.
3. Mischen Sie alle Reagenzien vor dem Einsetzen in das System gründlich durch vorsichtiges Umdrehen. Beim Umdrehen der Reagenzien Schaumbildung vermeiden.
4. Füllen Sie Reagenzflaschen nicht nach. Das PANTHER System erkennt Flaschen, die nachgefüllt wurden, und nimmt sie nicht an.

D. Probenhandhabung

1. Lassen Sie die Kontrollen und Proben vor der Verarbeitung auf Raumtemperatur kommen.
2. **Proben nicht mit dem Vortex-Mischer mischen.**
3. Überprüfen Sie optisch, dass jedes Probenröhrchen eines der folgenden Kriterien erfüllt:
   a. In Unisex-Tupfer-Probentransportröhrchen befindet sich jeweils ein einzelner blauer APTIMA Entnahmetupfer.
   b. In Vagina-Tupfer-Probentransportröhrchen befindet sich jeweils ein einzelner rosafarbener APTIMA Entnahmetupfer.
   c. In Urin-Probentransportröhrchen liegt das End-Urinvolumen zwischen den schwarzen Füllstandsmarkierungen.
   d. In APTIMA Probentransportröhrchen für Liquid-Pap-Proben in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) befindet sich kein Tupfer.
4. Prüfen Sie die Probenröhrchen vor dem Laden in den Ständer:
   a. Wenn sich im Transportgefäß im Raum zwischen der Flüssigkeit und dem Deckel Luftblasen befinden, zentrifugieren Sie das Reaktionsgefäß 5 Minuten bei 420 RCF, um die Luftblasen zu entfernen.
   b. Wenn ein Transportrgefäß ein geringeres Volumen aufweist, als es in der Regel vorliegt, wenn die Sammelanleitung befolgt wurde, zentrifugieren Sie das Reaktionsgefäß 5 Minuten bei 420 RCF, um sicherzustellen, dass sich keine Flüssigkeit im Deckel befindet.
   c. Falls der Flüssigkeitsstand in einem Urintransportröhrchen nicht zwischen den beiden schwarzen Markierungslinien liegt, muss die Probe verworfen werden. Falls ein Urintransportröhrchen ein geringeres Volumen aufweist, als es in der Regel vorliegt, zentrifugieren Sie das Röhrchen 5 Minuten bei 420 RCF, um sicherzustellen, dass sich keine Flüssigkeit im Deckel befindet. Nicht in ein überfülltes Reaktionsgefäß stechen.
   d. Wenn eine Urinprobe ein Präzipitat enthält, die Probe bis zu 5 Minuten auf 37 °C erwärmen. Wenn das Präzipitat nicht wieder in Lösung geht, stellen Sie sicher, dass das Präzipitat nicht die Probenabgabe verhindert.

Hinweis: *Bei Nichtbefolgen von Schritt 4a – 4c kann aus dem Probenröhrchendeckel Flüssigkeit auslaufen.*

Hinweis: *Pro fehlgeschlagen Röhrchen können bis zu 3 getrennte Aliquote getestet werden. Wenn versucht wird, mehr als 3 Aliquote aus einem Probenröhrchen zu pipettieren, kann es zu Bearbeitungsfehlern kommen.*

E. Vorbereitung des Systems

1. Richten Sie das System entsprechend den Anweisungen im *PANTHER System Operator's Manual* und im Abschnitt *Verfahrenshinweise* ein. Achten Sie darauf, dass Reagenzienständer und TCR-Adapter geeigneter Größe verwendet werden.
2. Laden Sie die Proben.

Verfahrenshinweise

A. Controls

1. Um einen vorschriftsmäßigen Betrieb mit der APTIMA Assay-Software für das PANTHER System sicherzustellen, ist ein Paar Kontrollen erforderlich. Die Röhrchen mit Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC und Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT können in eine beliebige Ständerposition bzw. Bahn im Probenfach des PANTHER Systems geladen werden. Die Pipettierung der Patientenproben beginnt, sobald eine der beiden folgenden Bedingungen erfüllt ist:
   a. Das System bearbeitet derzeit ein Kontrollenpaar.
   b. Gültige Ergebnisse für die Kontrollen werden auf dem System registriert.
2. Sobald die Kontrollenröhrchen für ein bestimmtes Kit pipettiert wurden und in Bearbeitung sind, können mit dem zugehörigen Kit bis zu 24 Stunden lang Patientenproben ausgeführt werden, **es sei denn, dass:**
   a. die Kontrollenergebnisse ungültig sind
   b. das zugehörige Assayreagenzienkit aus dem System entfernt wird
   c. die Haltbarkeit des zugehörigen Assayreagenzienkits überschritten ist.
3. Jedes APTIMA-Kontrollgefäß kann einmal getestet werden. Wenn versucht wird, mehr als einmal aus dem Röhrchen zu pipettieren, kann es Bearbeitungsfehlern kommen.

B. Temperatur

Raumtemperatur ist definiert als 15 °C bis 30 °C.

C. Handschuhpuder

Wie in jedem Reagenzsystem kann übermäßiger Puder auf manchen Handschuhen eine Kontamination geöffneter Reaktionsgefäße verursachen. Es werden ungepuderte Handschuhe empfohlen.

D. Überwachungsprotokoll für Laborkontamination für das PANTHER System

Es gibt viele laborspezifische Faktoren, die zu Kontamination beitragen können, darunter Testvolumen, Arbeitsablauf, Krankheitsprävalenz und verschiedene andere Laboraktivitäten. Diese Faktoren sind zu berücksichtigen, wenn die Häufigkeit der Kontaminationsüberwachung festgelegt wird. Die Intervalle zur Kontaminations-überwachung sollten im Hinblick auf die Praktiken und Verfahren jedes Labors festgelegt werden.

Zur Überwachung auf Laborkontamination kann das folgende Verfahren mit dem APTIMA-Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für endozervikale und männliche urethrale Abstrichproben durchgeführt werden:

1. Beschriften Sie die Tupfertransportgefäße mit den Zahlen, die den zu testenden Bereichen entsprechen.
2. Nehmen Sie den Abstrichtupfer (blauer Schaft mit grünem Aufdruck) aus der Verpackung, feuchten Sie den Tupfer im Tupfertransportmedium an und nehmen Sie im ausgewiesenen Bereich mit einer Kreisbewegung einen Abstrich auf.
3. Setzen Sie den Tupfer sofort in das Transportgefäß ein.
4. Den Tupferschaft an der Einkerbung vorsichtig brechen. Dabei darauf achten, dass der Inhalt nicht verspritzt wird.
5. Verschließen Sie das Tupfertransportgefäß wieder fest.
6. Wiederholen Sie Schritt 2 bis 5 für alle Abstrichbereiche.

Wenn die Ergebnisse CT- bzw. GC-positiv oder unbestimmt sind, lesen Sie unter *Testauswertung — Qualitätskontrolle/Patientenergebnisse* nach. Weitere, für das PANTHER System spezifische Informationen zur Kontaminationsüberwachung erteilt der Technische Kundendienst von Gen-Probe.

Testauswertung — Qualitätskontrolle/Patientenergebnisse

A. Testauswertung

Die Testergebnisse werden automatisch von der APTIMA Assay-Software mit dem APTIMA COMBO 2-Protokoll ausgewertet und als einzelne CT- und GC Assayergebnisse präsentiert. Ein Test kann gemäß Feststellung anhand des Kinetiktyps und der Gesamt-RLU im Nachweisschritt negativ, unbestimmt, positiv oder ungültig sein (siehe unten). Ein Testergebnis kann aufgrund eines Parameters, der außerhalb der normal erwarteten Bereiche liegt, ungültig sein. Anfängliche unbestimmte oder ungültige Testergebnisse sollten durch Testwiederholung neu bestimmt werden.

Kinetiktyp	Gesamt-RLU (x1000) für CT-Ergebnis		
	Negativ	Unbestimmt	Positiv
Nur CT	1 bis < 25	25 bis < 100	100 bis < 4500
CT und GC	1 bis < 85	85 bis < 250	250 bis < 4500
CT unbestimmt	1 bis < 85	85 bis < 4500	NA

Kinetiktyp	Gesamt-RLU (x1000) für GC-Ergebnis		
	Negativ	Unbestimmt	Positiv
Nur GC	1 bis < 60	60 bis < 150	150 bis < 4500
GC und CT	1 bis < 85	85 bis < 250	250 bis < 4500
GC unbestimmt	1 bis < 85	85 bis < 4500	NA

B. Ergebnisse und Akzeptanz von Qualitätskontrollen

Die Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC und die Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT fungieren als Kontrollen für die Assayschritte Target-Capture, Amplifikation und Nachweis. Es können weitere Kontrollen für Zytolyse und RNA-Stabilisierung mit aufgenommen werden, um den Richtlinien oder Anforderungen von örtlichen, regionalen und/oder staatlichen Bestimmungen und Akkreditierungs-organisationen zu genügen. Die Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC dient als Negativkontrolle für die GC Assayergebnisse. Die Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT dient als Negativkontrolle für die CT-Testergebnisse. Auf Wunsch kann zur Überwachung des Hintergrundsignals eine vom Benutzer bereitgestellte doppelte Negativkontrolle hinzugefügt werden. Die richtige Vorbereitung der Proben wird visuell durch das Vorhandensein eines einzigen APTIMA-Probenabstrichtupfers im Swab Specimen Transportröhrchen, ein endgültiges Urinvolumen zwischen den schwarzen Fülllinien eines Urinproben-Transportröhrchens oder die Abwesenheit eines Abstrichtupfers im APTIMA-Probentransferröhrchen für Papanicolaou-Abstriche (liquid Pap) bestätigt.

Die Positivkontrollen müssen die folgenden Testergebnisse produzieren:

Kontrolle	Gesamt-RLU (x1000)	CT-Ergebnis	GC-Ergebnis
Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC	≥ 100 und < 3000	Positiv	Negativ
Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT	≥ 150 und < 3000	Negativ	Positiv

1. Die APTIMA Assay-Software beurteilt die Kontrollen automatisch entsprechend den vorstehenden Kriterien und berichtet den Run-Status als PASS (ERFOLGREICH), wenn die Laufkontrollkriterien erfüllt sind, und FAIL (FEHLGESCHLAGEN), wenn die Laufkontrollkriterien nicht erfüllt sind.
2. Wenn der Run-Status FAIL (FEHLGESCHLAGEN) ist, sind alle Testergebnisse im gleichen Lauf ungültig und dürfen nicht berichtet werden.

3. Jedes Labor sollte entsprechende Kontrollverfahren implementieren, um die Anforderungen der CLIA-Vorschriften (Abschnitt 493.1256) zu erfüllen.

Hinweis: *Siehe Fehlersuche oder kontaktieren Sie den Technischen Kundendienst von Gen-Probe, wenn Sie Hilfe bei Kontrollen außerhalb des zulässigen Bereichs mit den DTS Systems benötigen.*

4. Ein TIGRIS DTS System-Parameter ermöglicht jedem Standort die Angabe einer „Kontrollensegmentierungs"-Häufigkeit, wonach zusätzliche Sätze von Kontrollen an definierten Intervallen in die Arbeitsliste gesetzt werden können. Wenn dieser Parameter angegeben wird, erfordert das TIGRIS DTS System, dass ein Satz Kontrollen nach der festgelegten Zahl von Proben im Kontrollensegment gesetzt wird. Das TIGRIS DTS System beurteilt automatisch jede Kontrolle in der Arbeitsliste gemäß den vorstehenden Kriterien und macht alle Proben im betroffenen Kontrollensegment (bzw. -segmenten) ungültig, wenn die Kontrollkriterien nicht erfüllt sind. Weitere Einzelheiten finden Sie in der *Bedienungsanleitung des TIGRIS DTS Systems (TIGRIS DTS System Operator's Manual).*
5. Negativkontrollen sind u.U. bei der Überwachung von zufälliger Verschleppung nicht effektiv. Siehe *Analytische Leistung des Assays auf dem TIGRIS DTS System* für die Ergebnisse einer analytischen High-Target-Verschleppungsuntersuchung, die durchgeführt wurde, um die Kontrolle von Verschleppung auf dem TIGRIS DTS System nachzuweisen. Siehe *Analytische Leistung des PANTHER Systems* für die Ergebnisse einer analytischen High-Target-Verschleppungsuntersuchung, die durchgeführt wurde, um die Kontrolle von Verschleppung auf dem PANTHER System nachzuweisen.

C. Probenvorbereitungskontrolle (optional)

Die im Kit bereitgestellte Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC und die Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT fungieren als Kontrollen für die Assayschritte Target-Capture, Amplifikation und Nachweis und müssen in jedem Testlauf mitgeführt werden. Bei Bedarf können Kontrollen für Zytolyse und RNA-Stabilisierung entsprechend den Anforderungen der entsprechenden Akkreditierungsorganisationen oder der Laborverfahren der einzelnen Einrichtungen in entsprechenden Transportmedien (PreservCyt-Lösung, STM) getestet werden. Bekannte positive Proben können als Kontrollen dienen, indem sie in Verbindung mit unbekannten Proben vorbereitet und getestet werden. Proben, die als Vorbereitungskontrollen verwendet werden, müssen gemäß den Informationen in der Packungsbeilage gelagert, gehandhabt und getestet werden. Die Probenvorbereitungskontrollen sollten in der gleichen Weise ausgewertet werden, wie es für die Patiententestproben beschrieben wurde. Siehe *Testauswertung — Qualitätskontrolle/Patientenergebnisse*, *Patienten-Testergebnisse*.

D. Patienten-Testergebnisse

1. Wenn die Kontrollen in einem Lauf nicht die erwarteten Ergebnisse produzieren, dürfen die Testergebnisse für die Patientenproben des gleichen Laufs nicht berichtet werden.

2. Ergebnisse von Abstrichproben, Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und Urinproben (siehe Hinweise unten).
   a. Erste Ergebnisse

CT Pos	Positiv für CT-rRNA.
CT Neg	Vermutlich negativ für CT-rRNA.
CT Unbestimmt	Die Probe sollte neu getestet werden.
GC Pos	Positiv für GC-rRNA.
GC Neg	Vermutlich negativ für GC-rRNA.
GC Unbestimmt	Die Probe sollte neu getestet werden.
Ungültig	Die Probe sollte neu getestet werden.

   b. Ergebnisse des wiederholten Tests

CT Pos	Positiv für CT-rRNA.
CT Neg	Vermutlich negativ für CT-rRNA.
CT Unbestimmt	Unbestimmt. Neue Probe entnehmen.
GC Pos	Positiv für GC-rRNA.
GC Neg	Vermutlich negativ für GC-rRNA.
GC Unbestimmt	Unbestimmt. Neue Probe entnehmen.
Ungültig	Unbestimmt. Neue Probe entnehmen.

Anmerkungen:

- Bei der Auswertung von Ergebnissen mit dem APTIMA COMBO 2 Assay für asymptomatische Personen oder Personen in Populationen mit niedriger Prävalenz empfiehlt sich eine sorgfältige Betrachtung der Leistungsdaten.
- Das erste gültige Ergebnis für jeden Analyten ist das Ergebnis, das berichtet werden sollte.
- Ein negatives Ergebnis schließt nicht das Vorliegen einer CT- oder GC-Infektion aus, weil die Ergebnisse von der angemessenen Probenentnahme, Abwesenheit von Inhibitoren und ausreichender nachzuweisender rRNA abhängen. Die Testergebnisse können durch unsachgemäße Probenentnahme, falsche Probenlagerung, technische Fehler oder Probenverwechselung beeinträchtigt sein.
- Wie bei allen anderen Nicht-Kultur-Verfahren gilt, dass eine positive Probe, die von einem Patienten nach einer therapeutischen Behandlung bezogen wurde, nicht so ausgelegt werden kann, dass sie die Präsenz von lebensfähigen CT oder GC anzeigt.
- Wie bei allen Urintestverfahren gilt, dass ein negatives Urinergebnis bei einer Patientin mit Verdacht auf eine Chlamydien- oder Gonokokkeninfektion nicht die Präsenz von CT oder GC im Urogenitaltrakt ausschließt. In solchen Fällen werden Tests einer endozervikalen Probe empfohlen. Ein negatives Urinergebnis für GC von einer Probandin hat ebenfalls einen niedrigeren negativen prädiktiven Wert als ein endozervikales Abstrichergebnis.
- Der Test von Endozervikalproben wird bei Patientinnen empfohlen, bei denen der klinische Verdacht auf eine Chlamydien- oder Gonokokkeninfektion besteht. Wenn sowohl ein Papanicolaou-Abstrich als auch eine Endozervix-Abstrichprobe entnommen werden, muss der Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) vor der Endozervix-Abstrichprobe entnommen werden.

Einschränkungen

A. Dieser Test darf nur von Mitarbeitern durchgeführt werden, die im Verfahren unterwiesen wurden. Eine Nichtbefolgung der Anweisungen in dieser Packungsbeilage kann fehlerhafte Ergebnisse zur Folge haben.

B. Abstrichproben im APTIMA COMBO 2 Assay auf den DTS Systems wurden auf Beeinträchtigung durch Blut, gynäkologische Gleitmittel und Spermizide beurteilt. Urinproben wurden auf Beeinträchtigung durch Blut, häufig verwendete Vitamine, Mineralien und rezeptfreie Schmerzmittel beurteilt. Die Beeinträchtigung durch Blut wurde auf dem TIGRIS DTS System sowie dem PANTHER System ebenfalls beurteilt. Die Daten zeigten auf, dass keine Testbeeinträchtigungen durch diese Stoffe auftraten.

C. Die Auswirkungen von Tamponverwendung, Intimduschen und variablen Faktoren bei der Probenentnahme auf den Nachweis von CT oder GC wurden nicht beurteilt.

D. Die Präsenz von Schleim in Endozervikalproben beeinträchtigt den Nachweis von CT oder GC mit dem APTIMA COMBO 2 Assay nicht. Um die Entnahme von Zellen, die mit CT infiziert sind, sicherzustellen, sollten jedoch säulenförmige Epithelzellen entlang der Endozervix entnommen werden. Wenn übermäßiger Zervikalschleim nicht entfernt wird, ist die Probenentnahme dieser Zellen nicht gewährleistet.

E. Dieser Assay wurde nur mit den folgenden Proben getestet:

- Vom Arzt entnommene endozervikale, vaginale und männliche urethrale Abstrichproben
- Vom Arzt entnommene Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap)
- Von der Patientin (selbst) durchgeführte vaginale Abstriche
- Von den Patienten (selbst) gesammelte weibliche und männliche Urinproben

Die Leistung von anderen als mit den folgenden Probenentnahmekits entnommenen Proben wurde nicht beurteilt:

- APTIMA-Unisex-Tupfer-Probenentnahmekit für endozervikale und männliche urethrale Abstrichproben
- APTIMA Urinproben-Transportröhrchen für Urinproben von Männern und Frauen
- APTIMA Entnahmekit für Vaginalabstrichproben
- APTIMA-Probentransferkit zur Verwendung mit in PreservCyt-Lösung entnommenen gynäkologischen Proben

Spezifisch für DTS-Systeme

- PACE-Probenentnahmekit für männliche urethrale oder konjunktivale Proben (in Verbindung mit dem APTIMA-Adapterkit)
- PACE-Probenentnahmekit für endozervikale Proben (in Verbindung mit dem APTIMA-Adapterkit)

F. Die Entnahme von Urinproben, Vaginalabstrichen und Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) soll kein Ersatz für Zervixuntersuchungen und endozervikale Proben zur Diagnose von urogenitalen Infektionen bei Frauen sein. Die Patientinnen können Zervizitis, Urethritis, Harnwegsinfektionen oder Vaginalinfektionen mit anderen Ursachen oder gleichzeitige Infektionen durch andere Erreger haben.

G. Der APTIMA COMBO 2 Assay ist nicht zur Beurteilung bei Verdacht auf sexuellen Missbrauch oder für andere rechtsmedizinische Indikationen bestimmt. Bei Patienten, bei denen ein falsch positives Ergebnis eine psychosoziale Beeinträchtigung auslösen kann, empfehlen die CDC einen Wiederholungstest (4).

H. Zuverlässige Ergebnisse hängen von einer angemessenen Probenentnahme ab. Weil das für diesen Test verwendete Transportsystem keine mikroskopische Beurteilung der Eignung der Probe zulässt, ist eine Schulung des klinischen Personals in den ordnungsgemäßen Probenentnahmetechniken erforderlich. Bitte lesen Sie dazu die Packungsbeilage des entsprechenden GEN-PROBE-Probenentnahmekits.

I. Ein therapeutischer Misserfolg oder Erfolg kann nicht mit dem APTIMA COMBO 2 Assay bestimmt werden, da Nukleinsäure nach der entsprechenden antimikrobiellen Therapie fortbestehen kann.

J. Die Ergebnisse des APTIMA COMBO 2 Assays sollten in Verbindung mit anderen dem Arzt verfügbaren Labor- oder klinischen Daten ausgewertet werden.

K. Ein negatives Ergebnis schließt eine mögliche Infektion nicht aus, weil die Ergebnisse von der angemessenen Probenentnahme abhängen. Die Testergebnisse können durch eine unsachgemäße Probenentnahme, technische Fehler, Probenverwechslung oder Target-Konzentrationen unter der Nachweisgrenze des Assays beeinträchtigt sein.

L. Der APTIMA COMBO 2 Assay liefert qualitative Ergebnisse. Daher kann keine Korrelation zwischen der Größe eines positiven Testmesssignals und der Anzahl der Organismen in einer Probe aufgestellt werden.

M. Für klinische Studien mit Vaginalabstrichen, Endozervikalabstrichen, männlichen urethralen Abstrichen und Urinproben wird die Leistung zum Nachweis von CT und GC von Populationen mit hoher Prävalenz abgeleitet. Positive Ergebnisse bei Populationen mit niedriger Prävalenz sollten sorgfältig interpretiert werden, unter der Annahme, dass die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven Ergebnisses höher sein kann als die eines wahren positiven Ergebnisses.

N. Für die klinischen Studien mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) stammen die Leistungsangaben des APTIMA COMBO 2 Assays beim Nachweis von CT und GC primär aus Populationen mit niedriger Prävalenz. Trotzdem sollten positive Ergebnisse bei Populationen mit niedriger Prävalenz vorsichtig interpretiert werden, unter der Annahme, dass die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven Ergebnisses höher sein kann als die eines wahren positiven Ergebnisses.

O. Die Leistung des APTIMA-Probentransferkits wurde für die Testung desselben Papanicolaou-Abstrichs in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) sowohl vor und nach der ThinPrep-Papanicolaou-Bearbeitung nicht beurteilt.

P. Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap), die mit anderen Geräten als dem ThinPrep 2000-Prozessor bearbeitet wurden, wurden zur Verwendung in APTIMA Assays nicht beurteilt.

Q. Von den Patienten (selbst) durchgeführte vaginale Abstriche sind eine Diagnoseoption für Frauen, wenn anderweitig keine gynäkologische Untersuchung indiziert ist.

R. Die Anwendung von von den Patienten (selbst) durchgeführten vaginalen Abstrichen ist auf Gesundheitsversorgungseinrichtungen beschränkt, wo Unterstützung/Beratung zur Erläuterung der Verfahren und Vorsichtsmaßnahmen zur Verfügung stehen.

S. Der APTIMA COMBO 2 Assay wurde nicht zur Verwendung mit Vaginalabstrichproben, die von Patientinnen zuhause entnommen wurden, validiert.

T. Die Leistung von vaginalen Abstrichproben bei Schwangeren wurde nicht beurteilt.

U. Die Leistung von endozervikalen, vaginalen und männlichen urethralen Abstrichproben, männlichen und weiblichen Urinproben und Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) wurde bei Jugendlichen unter 16 Jahren nicht beurteilt.

V. Die Leistung des TIGRIS DTS Systems wurde nicht auf Höhen über 2240 m (7355 Fuß) ermittelt. Weitere volumetrische Prüfungen und assayspezifische Untersuchungen werden vor oder im Zuge des Aufstell- und Abnahmeverfahrens in Laboren, die auf einer Höhe über N.N. von mehr als 2240 m (7355 Fuß) liegen, durchgeführt.

W. Die Leistung des PANTHER Systems wurde nicht auf Höhen über 2000 m (6561 Fuß) ermittelt.

X. Es gibt keinen Nachweis für Abbau von Nukleinsäuren in PreservCyt-Lösung. Wenn ein Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) geringe Mengen an CT- und GC-Zellmaterial aufweist, kann eine ungleiche Verteilung dieses Zellmaterials auftreten. Im Vergleich zur direkten Probenentnahme mit dem APTIMA-Tupfertransportmedium ergibt auch das zusätzliche Volumen der PreservCyt-Lösung eine größere Verdünnung des Probenmaterials. Diese Faktoren können die Fähigkeit beeinträchtigen, kleine Mengen von Organismen im gesammelten Material nachzuweisen. Wenn negative Ergebnisse aus der Probe nicht dem klinischen Eindruck entsprechen, kann eine neue Probenentnahme notwendig sein.

Y. Die Kunden müssen einen LIS-Transfer unabhängig validieren.

Sollwerte mit DTS-Systemen

Prävalenz

Die CT- und/oder GC-Prävalenz in Patientenpopulationen hängt von Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Präsenz von Symptomen, Art der Klinik und dem Testverfahren ab. Eine Zusammenfassung der Prävalenz von drei CT- und GC-Erkrankungsergebnissen, gemäß Bestimmung durch den APTIMA COMBO 2 Assay für drei multizentrische klinische Prüfungen, jeweils nach Prüfzentrum und insgesamt, geht aus den Tabellen 1a, 1b und 1c hervor.

Prävalenz von *C. trachomatis* und/oder *N. gonorrhoeae*-Erkrankung gemäß Bestimmung anhand der Ergebnisse des APTIMA COMBO 2 Assays nach Prüfzentrum

Tabelle 1a: Endozervikale und männliche urethrale Abstriche und Urinproben

Prüfzentrum	Endozervikale und männliche urethrale Abstriche % Prävalenz (Anz. positiv / Anz. getestet)						Urin % Prävalenz (Anz. positiv / Anz. getestet)					
	CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+		CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+	
1	10,0	(39/392)	12,8	(50/392)	14,5	(57/392)	8,4	(33/395)	12,9	(51/395)	13,9	(55/395)
2	7,0	(13/186)	12,9	(24/186)	6,5	(12/186)	5,3	(13/245)	13,9	(34/245)	8,6	(21/245)
3	10,4	(48/462)	22,9	(106/462)	14,3	(66/462)	10,3	(48/465)	20,9	(97/465)	12,7	(59/465)
4	3,3	(9/270)	12,2	(33/270)	7,0	(19/270)	3,3	(9/270)	11,5	(31/270)	6,7	(18/270)
5	1,9	(10/533)	8,4	(45/533)	2,3	(12/533)	2,1	(12/567)	9,4	(53/567)	1,8	(10/567)
6	6,3	(43/678)	12,8	(87/678)	16,2	(110/678)	5,9	(40/681)	10,9	(74/681)	13,5	(92/681)
7	4,4	(11/252)	8,7	(22/252)	21,8	(55/252)	4,1	(12/295)	9,2	(27/295)	18,0	(53/295)
Alle	6,2	(173/2773)	13,2	(367/2773)	11,9	(331/2773)	5,7	(167/2918)	12,6	(367/2918)	10,6	(308/2918)

Tabelle 1b: Von der Patientin (selbst) durchgeführter vaginaler Abstrich und vom Arzt entnommene Vaginalabstrichproben

Prüfzentrum	Von der Patientin (selbst) durchgeführter vaginaler Abstrich % Prävalenz (Anz. positiv / Anz. getestet)						Vom Arzt entnommene Vaginalabstrichprobe % Prävalenz (Anz. positiv / Anz. getestet)					
	CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+		CT+/GC+		CT+/GC-		CT-/GC+	
1	1,8	(4/220)	16,4	(36/220)	4,1	(9/220)	3	(7/230)	15,7	(36/230)	3,5	(8/230)
2	9,6	(19/198)	18,7	(37/198)	6,6	(13/198)	9,5	(19/199)	18,1	(36/199)	7	(14/199)
3	0,9	(1/111)	9	(10/111)	2,7	(3/111)	0,9	(1/113)	9,7	(11/113)	1,8	(2/113)
4	0,4	(1/266)	9	(24/266)	1,9	(5/266)	0,4	(1/267)	11,2	(30/267)	2,2	(6/267)
5	0,5	(1/199)	7,5	(15/199)	0,5	(1/199)	0,5	(1/199)	7	(14/199)	0,5	(1/199)
6	2,8	(8/290)	10	(29/290)	5,5	(16/290)	2	(6/296)	12,2	(36/296)	5,4	(16/296)
7	0	(0/102)	11,8	(12/102)	0	(0/102)	0	(0/102)	9,8	(10/102)	0	(0/102)
8	0	(0/48)	8,3	(4/48)	2,1	(1/48)	0	(0/51)	7,8	(4/51)	2	(1/51)
Alle	2,4	(34/1434)	11,6	(167/1434)	3,3	(48/1434)	2,4	(35/1457)	12,1	(177/1457)	3,3	(48/1457)

Tabelle 1c: Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)

Prüf-zentrum	PreservCyt liquid Pap % Prävalenz (Anz. positiv / Anz. getestet)		
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+
1	3,0 (3/100)	13,0 (13/100)	2,0 (2/100)
2	0 (0/124)	3,2 (4/124)	0,8 (1/124)
3	0,4 (2/475)	6,1 (29/475)	0,4 (2/475)
4	0,4 (1/287)	4,2 (12/287)	0 (0/287)
5	0 (0/297)	5,1 (15/297)	1,0 (3/297)
6	0 (0/364)	5,5 (20/364)	0,6 (2/364)
ALLE	0,4 (6/1647)	5,6 (93/1647)	0,6 (10/1647)

Die CT- und GC-Prävalenz wurde anhand der Ergebnisse des APTIMA COMBO 2 Assays für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) berechnet.

Positive und negative prädiktive Werte für hypothetische Prävalenzraten in Nordamerika

Die geschätzten positiven und negativen prädiktiven Werte (PPV und NPV) für verschiedene Prävalenzraten unter Einsatz des APTIMA COMBO 2 Assays für CT bzw. GC sind in Tabelle 2 und 3 aufgeführt. Diese Berechnungen basieren auf hypothetischen Prävalenzraten und der Gesamtsensitivität und -spezifität, die vom Patienteninfektionsstatus für zwei multizentrische klinische Prüfungen berechnet wurden. Die Gesamtsensitivität und -spezifität für CT betrug 96,1% bzw. 98,0% (Tabelle 2). Die Gesamtsensitivität und -spezifität für GC betrug 97,8% bzw. 99,2% (Tabelle 3). Der tatsächliche, anhand der Daten aus klinischen Studien berechnete PPV und NPV, geht aus den Tabellen 6a und 10a (Abstriche und Urinproben), 6b und 10b (Vaginalabstriche) sowie 6c und 10c (Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung [PreservCyt Solution liquid Pap]) hervor.

Tabelle 2: Hypothetische PPV und NPV für CT

Prävalenz-rate (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiver prädiktiver Wert (%)	Negativer prädiktiver Wert (%)
1	96,1	98,0	33,1	100,0
2	96,1	98,0	50,0	99,9
5	96,1	98,0	72,0	99,8
10	96,1	98,0	84,5	99,6
15	96,1	98,0	89,6	99,3
20	96,1	98,0	92,4	99,0
25	96,1	98,0	94,2	98,7
30	96,1	98,0	95,4	98,3

Tabelle 3: Hypothetische PPV und NPV für GC

Prävalenz-rate (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiver prädiktiver Wert (%)	Negativer prädiktiver Wert (%)
1	97,8	99,2	55,3	100,0
2	97,8	99,2	71,4	100,0
5	97,8	99,2	86,6	99,9
10	97,8	99,2	93,2	99,7
15	97,8	99,2	95,6	99,6
20	97,8	99,2	96,8	99,4
25	97,8	99,2	97,6	99,2
30	97,8	99,2	98,1	99,0

Klinische Leistung des Assays auf den DTS-Systemen

Siehe *Klinische Probenübereinstimmung mit dem TIGRIS DTS System* im Anschluss an den Abschnitt *Analytische Leistung des Assays auf dem TIGRIS DTS System* für die für das TIGRIS DTS System spezifische klinische Leistung.

Ergebnisse von klinischen Studien

Die Leistung für den APTIMA COMBO 2 Assay auf den DTS-Systemen wurde in drei multizentrischen klinischen Studien, die in Nordamerika durchgeführt wurden, bestimmt. Die erste multizentrische klinische Studie beurteilte vom Arzt entnommene endozervikale und männliche urethrale Abstriche und männliche und weibliche Urinproben von 1363 männlichen und 1569 weiblichen Probanden, die an sieben geographisch verschiedenen Prüfzentren aufgenommen wurden. Die zweite multizentrische klinische Studie beurteilte von den Patienten (selbst) durchgeführte und vom Arzt entnommene Vaginalabstriche von 1464 Probandinnen, die an acht geographisch verschiedenen Prüfzentren aufgenommen wurden. Die dritte multizentrische klinische Studie beurteilte Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) von 1647 Probandinnen, die an sechs Prüfzentren aufgenommen wurden. Bei auf dem Symptomstatus basierenden Leistungsberechnungen wurden die Probanden als symptomatisch klassifiziert, wenn sie Symptome wie Ausfluss, Dysurie und Unterleibsschmerzen berichteten. Die Probanden wurden als asymptomatisch klassifiziert, wenn sie keine Symptome berichteten.

Klinische Studie mit Endozervix-Abstrichproben, männlichen urethralen Abstrichproben und Urinproben

In der multizentrischen klinischen Studie mit Endozervix-Abstrichproben, urethralen Abstrichproben und Urinproben wurden 2932 symptomatische und asymptomatische männliche und weibliche Probanden aufgenommen, die zu einer Klinik für Geschlechtskrankheiten (STD), Familienplanung und Frauenheilkunde/Geburtshilfe kamen. Bis zu drei urethrale Abstrichproben und eine Urinprobe wurden von den männlichen Probanden und vier Endozervixabstriche und eine Urinprobe wurden von den Probandinnen entnommen. Bei Männern, die eine urethrale Abstrichprobe bereitstellten, wurde nur ein GC-Kulturtest durchgeführt. Bei Männern, die drei Abstrichproben bereitstellten, umfassten die Tests eine GC-Kultur, den APTIMA COMBO 2 Assay und einen im Handel erhältlichen NAAT für CT und GC. Die Tests der Endozervix-Abstrichproben umfassten den APTIMA COMBO 2 Assay, zwei im Handel erhältliche NAATs für CT, einen im Handel erhältlichen NAAT für GC und eine GC-Kultur. Der Abstrich für die GC-Kultur wurde zuerst entnommen und die Reihenfolge der Entnahme der restlichen Abstriche wurde abgewechselt, um eine entnahmebedingte Verfälschung (Bias) auf ein Mindestmaß zu beschränken. Urin wurde mit dem APTIMA COMBO 2 Assay, zwei im Handel erhältlichen NAATs für CT und einem im Handel erhältlichen amplifizierten Test für GC getestet. Die im Handel erhältlichen Amplifikationsassays wurden als Referenztests in dieser klinischen Studie mit dem APTIMA COMBO 2 Assay verwendet.

Alle Leistungsberechnungen beruhten auf der Gesamtanzahl der APTIMA COMBO 2 Assay-Ergebnisse für endozervikale und männliche urethrale Abstrichproben und männliche und weibliche Urinproben, im Vergleich zu einem Algorithmus zur Bestimmung des Patienteninfektionsstatus für jedes Geschlecht. In jedem geschlechtsspezifischen Algorithmus wurde die Kennzeichnung eines Probanden als infiziert, nicht infiziert oder nicht eindeutig auf der Grundlage der kombinierten Ergebnisse für die Endozervixproben und männlichen urethralen Abstrichproben und Urinproben im Referenz-NAAT getroffen. Für den Status CT-infiziert kennzeichneten zwei beliebige positive Referenz-NAAT-Ergebnisse einer Kombination

einer Abstrichprobe und Urin den Probanden als infiziert. Wenn alle Referenztest-Ergebnisse negativ waren, wurde der Proband als nicht infiziert ausgewiesen. Wenn es nur ein positives Ergebnis gab, wurde der Patient mit dem Status „nicht eindeutig“ belegt. Für den Status GC-infiziert kennzeichneten eine positive Kultur oder positive Abstrich- und Urinergebnisse im amplifizierten Referenztest den Probanden als infiziert. Eine negative Kultur und ein einziges positives Ergebnis im amplifizierten Referenztest ergab den Status „nicht eindeutig“. Wenn alle Referenztest-Ergebnisse negativ waren, wurde der Proband als nicht infiziert ausgewiesen. In den Tabellen 7a, 7b, 7c, 8, 7a, 11b, 11c und 12 ist die Häufigkeit der Testergebnisse für die beiden Referenz-NAATs und den APTIMA COMBO 2 Assay für die Probanden in den klinischen Studien zusammengefasst.

Die APTIMA COMBO 2 Assay-Ergebnisse der vom Arzt entnommenen endozervikalen und männlichen urethralen Abstriche und der männlichen und weiblichen Urinproben wurden mit dem Algorithmus des Patienteninfektionsstatus verglichen, um die Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werte zu bestimmen. Insgesamt 15.661 CT- und 14.144 GC Assayergebnisse wurden in der Datenanalyse verwendet. Die Sensitivität und Spezifität für CT nach Geschlecht, Probentyp und Symptomstatus sind in Tabelle 5a gezeigt. Tabelle 6a zeigt die Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werte des APTIMA COMBO 2 Assays für CT im Vergleich zum Patienteninfektionsstatus für jedes Prüfzentrum und insgesamt auf. Die Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von GC nach Geschlecht, Probentyp und Symptomstatus gehen aus Tabelle 9a hervor. Tabelle 10a zeigt die Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werte des APTIMA COMBO 2 Assays für GC im Vergleich zum Patienteninfektionsstatus für jedes Prüfzentrum und insgesamt auf. Die Proben, die positiv im APTIMA COMBO 2 Assay waren und einen negativen Patienteninfektionsstatus hatten (d.h. offenbar falsch Positive), wurden in alternativen GEN-PROBE-Amplifikationsassays für CT und GC getestet. Diese Tests amplifizieren andere CT- und GC-Sequenzen als die, die im APTIMA COMBO 2 Assay amplifiziert werden. Die Tests erfolgten jeweils an einer Probe (d.h. nicht unbedingt an gepaarten Abstrich- und Urinproben) und die Ergebnisse der alternativen Amplifikationsassays wurden nicht verwendet, um die ursprünglichen Patientenkategorisierungen zu ändern (Tabellen 5a und 9a).

Endozervikale Abstrichproben wurden auf die Wirkung von Blut auf die CT- und GC Assayleistung beurteilt. Von den 2454 Proben, die auf CT-Leistung hin beurteilt wurden, waren 234 (9,5%) blutig. Von den 2829 Proben, die auf GC-Leistung hin beurteilt wurden, waren 247 (8,7%) blutig. Weder die CT- noch die GC Assayleistung zeigte einen statistischen Unterschied für blutige im Vergleich zu unblutigen Proben. Zusätzliche Daten zu Bluttests finden Sie in *Interferierende Substanzen*.

Die Leistung des Assays mit endozervikalen Abstrichen und Urinproben von Schwangeren wurde in der klinischen Studie beurteilt. Für CT betrug die Sensitivität für die endozervikalen Abstriche und Urinproben jeweils 100% (8/8) und 100% (8/8). Die Spezifität für endozervikale Abstriche und Urinproben betrug jeweils 95,8% (23/24) und 100% (24/24). Für GC betrug die Sensitivität für die endozervikalen Abstriche und Urinproben jeweils 100% (8/8) und 100% (8/8). Die Spezifität für endozervikale Abstriche und Urinproben betrug jeweils 100% (26/26) und 100% (26/26).

Von den 11.406 Testergebnissen des APTIMA COMBO 2 Assays aus dieser multizentrischen klinischen Studie waren drei CT-Ergebnisse und neun GC-Ergebnisse in Wiederholungstests unbestimmt und wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Eine Probe wurde wegen Ungültigkeit der CT- und der GC-Ergebnisse aus der Studie ausgeschlossen.

Klinische Studie der vaginalen Abstrichproben

In der multizentrischen klinischen Studie von Vaginalabstrichen wurden 1464 symptomatische und asymptomatische Probandinnen, die in Kliniken für Geschlechts-krankheiten (STD), Frauenheilkunde/Geburtshilfe, Teenager und Familienplanung kamen, in die klinische Studie aufgenommen. Von den 646 asymptomatischen Probandinnen, die an der Studie teilnahmen, waren 2 im Alter von unter 16 Jahren, 158 waren im Altersbereich von 16 bis 20, 231 waren im Altersbereich von 21 bis 25 und 255 waren im Alter von über 25 Jahren. Von den 818 symptomatischen Probandinnen, die an der Studie teilnahmen, waren 160 im Altersbereich von 16 bis 20, 324 waren im Altersbereich von 21 bis 25 und 334 waren im Alter von über 25 Jahren. Von allen geeigneten Probandinnen wurden fünf Proben genommen: eine Urinprobe, ein von der Patientin (selbst) durchgeführter vaginaler Abstrich, ein vom Arzt entnommener vaginaler Abstrich sowie zwei randomisierte Endozervixabstriche. APTIMA COMBO 2 Assay-Ergebnisse wurden aus zwei vaginalen Abstrichen, einem der Endozervixabstriche und einem Aliquot der Urinprobe bezogen. Der zweite Endozervixabstrich und ein zweites Aliquot der Urinprobe wurden mit einem anderen im Handel erhältlichen NAAT auf CT und einem anderen im Handel erhältlichen NAAT auf GC getestet. Die Endozervixabstriche und Urinproben, die im APTIMA COMBO 2 Assay und den anderen im Handel erhältlichen NAATs getestet wurden, wurden als Referenz-NAATs verwendet, um den Infektionsstatus für jede Probandin in der klinischen Studie mit vaginalen Abstrichproben zu bestimmen. Die Proben wurden entweder am Prüfzentrum des jeweiligen Probanden oder an einem externen Testzentrum getestet.

Alle Leistungsberechnungen basierten auf der Gesamtanzahl der APTIMA COMBO 2 Assay-Ergebnisse für die vom Patienten (selbst) durchgeführten und vom Arzt entnommenen vaginalen Abstriche im Vergleich zu einem Algorithmus für Patienteninfektionsstatus. Insgesamt 2073 CT- und 2073 GC Assayergebnisse für Vaginalabstriche wurden in der Datenanalyse verwendet. Im Algorithmus wurde die Kennzeichnung einer Probandin als mit CT oder GC infiziert oder nicht infiziert auf Ergebnissen für Endozervix-Abstrichproben und Urinproben des im Handel erhältlichen APTIMA COMBO 2 Assays und dem anderen im Handel erhältlichen NAAT basiert. Die Probanden wurden als mit CT oder GC infiziert angesehen, wenn zwei der vier Endozervix-Abstrichproben und Urinproben im APTIMA COMBO 2 Assay und dem anderen Referenz- NAAT ein positives Ergebnis aufwiesen (positives Testergebnis für eine Probe in jedem NAAT). Die Probanden wurden als nicht infiziert angesehen, wenn weniger als zwei Referenz-NAAT-Ergebnisse positiv waren. In den Tabellen 7b und 11b werden die Anzahl der Ergebnisse von symptomatischen und asymptomatischen Probanden, die jeweils als mit CT oder GC infiziert oder nicht infiziert ausgewiesen wurden, nach dem Algorithmus für den Patienteninfektionsstatus zusammengefasst. Für diese klinische Studie wurden zwei im Handel erhältliche NAATs zur Bestimmung des GC-Infektionsstatus verwendet. Es wurde keine Kultur als Referenztest verwendet, da der APTIMA COMBO 2 Assay bereits für andere Probentypen im Vergleich zur Kultur beurteilt wurde (Einzelheiten siehe *Klinische Studie mit Endozervix-Abstrichproben, männlichen urethralen Abstrichproben und Urinproben*).

Die Sensitivität und Spezifität für CT nach Geschlecht, Probentyp und Symptomstatus gehen aus Tabelle 5b hervor. Tabelle 6b zeigt die Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werte des APTIMA COMBO 2 Assays für CT im Vergleich zum Patienteninfektionsstatus für jedes Prüfzentrum und insgesamt auf. Die Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von GC nach Geschlecht, Probentyp und Symptomstatus gehen aus Tabelle 9b hervor. Tabelle 9b zeigt die Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werte des APTIMA COMBO 2 Assays für GC im Vergleich zum Patienteninfektionsstatus für jedes Prüfzentrum und insgesamt auf. Die Proben, die positiv im APTIMA COMBO 2 Assay waren und einen negativen Patienten-infektionsstatus hatten (d.h. offenbar falsch Positive), wurden in alternativen TMA-Assays für CT und GC getestet. Diese alternativen TMA-Assays zielen auf Sequenzen ab, die sich von

den Zielsequenzen des APTIMA COMBO 2 Assays eindeutig unterscheiden. Die Ergebnisse der alternativen TMA-Assays wurden nicht verwendet, um die ursprünglichen Patientenkategorisierungen zu ändern (Tabellen 5b und 9b).

Von den 1464 in die Studie aufgenommenen Probanden hatten 13 einen unbekannten Patienteninfektionsstatus für CT und 14 Probanden hatten einen unbekannten Patienteninfektionsstatus für GC. Die Probanden wurden mit einem unbekannten Patienteninfektionsstatus belegt, wenn es keine Ergebnisse gab, die eine endgültige Entscheidung über den Infektionsstatus erlaubt hätten. Die Ergebnisse dieser Probanden wurden in den Leistungsberechnungen nicht berücksichtigt. Unter den 5782 Vaginalabstrichergebnissen des APTIMA COMBO 2 Assays in der multizentrischen klinischen Studie gab es einen kleinen Prozentsatz (28, 0,5%) von Vaginalabstrichproben, die anfänglich ein ungültiges oder unbestimmtes Testergebnis für CT oder GC hatten. Nach Wiederholungstests waren nur drei CT- Ergebnisse und zwei GC-Ergebnisse unbestimmt und wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Keine Proben hatten bei den Wiederholungstests ein ungültiges Ergebnis.

Klinische Studie zu Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)

Eine prospektive multizentrische klinische Studie wurde durchgeführt, um die Verwendung der PreservCyt-Lösung (eine Komponente des ThinPrep 2000-Systems) als alternatives Medium für gynäkologische Proben zum Nachweis von CT und GC zu beurteilen. 1647 symptomatische und asymptomatische Probandinnen, die zu einer Klinik für Gynäkologie/ Geburtshilfe, Familienplanung, Öffentliche Gesundheitspflege, Frauenklinik und Klinik für sexuell übertragbare Krankheiten (STD) kamen, wurden in der klinischen Studie beurteilt. Von den 1647 verfügbaren Probandinnen waren 1288 asymptomatisch und 359 waren symptomatisch. Die Probandinnen wurden an Prüfzentren mit einer CT-Prävalenz im Bereich von 3,2% bis 14,0% und GC-Prävalenz im Bereich von 0% bis 5,0% aufgenommen. Von allen geeigneten Probandinnen wurden zwei Proben genommen: ein Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und ein Endozervixabstrich. Die Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) wurden gemäß der Bedienungsanleitung für den ThinPrep 2000-Prozessor (ThinPrep 2000 Processor Operator‘s Manual) und der Packungsbeilage des APTIMA-Probentransferkits bearbeitet. Nach der Bearbeitung des Papanicolaou-Abstrichs in PreservCyt-Lösung mit dem ThinPrep 2000-Prozessor wurde die Probe in das APTIMA-Probentransferkit zum Test mit dem APTIMA COMBO 2 Assay transferiert. Die Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung und endozervikalen Abstrichproben wurden mit dem APTIMA COMBO 2 Assay getestet.

Die Sensitivität und Spezifität wurden für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) berechnet, indem die Ergebnisse mit einem Algorithmus für Patienteninfektionsstatus verglichen wurden. Im Algorithmus beruhte die Kennzeichnung eines Probanden als mit CT oder GC infiziert bzw. nicht infiziert auf Ergebnissen für endozervikale Abstrichproben aus zwei im Handel erhältlichen NAATs (Tabellen 7c und 11c). Für CT enthielten die Referenz-NAATs den APTIMA COMBO 2 Assay und den APTIMA CT Assay. Für GC enthielten die Referenz-NAATs den APTIMA COMBO 2 Assay und den APTIMA GC Assay. Positive Ergebnisse von beiden Referenz-NAATs waren zur Bestimmung eines *infizierten* Patienten erforderlich. Ein *nicht infizierter* Patient ergab sich, wenn die Ergebnisse aus den beiden Referenz-NAATs widersprüchlich oder negativ waren.

Die Sensitivität und Spezifität für CT bei Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap), die mit dem APTIMA COMBO 2 Assay getestet wurden, gehen aus Tabelle 5c hervor. Für CT betrug die Gesamtsensitivität 96,7% (87/90). Bei symptomatischen und asymptomatischen Probanden lagen die Sensitivitäten jeweils bei

96,7% (29/30) und 96,7% (58/60). Die Gesamtspezifität für die Papanicolaou-Abstriche in CT PreservCyt-Lösung betrug 99,2% (1545/1557). Bei symptomatischen und asymptomatischen Probanden betrug die Spezifität jeweils 98,5% (324/329) und 99,4% (1221/1228). Tabelle 6c zeigt die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für CT in Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung mit dem APTIMA COMBO 2 Assay nach Prüfzentrum und insgesamt auf. Für CT lag die Sensitivität im Bereich von 92,9% bis 100%. Die Spezifität lag im Bereich von 97,7% bis 100%.

Die Sensitivität und Spezifität für GC in Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap), die mit dem APTIMA COMBO 2 Assay getestet wurden, nach Symptomstatus und insgesamt gehen aus Tabelle 9c hervor. Für GC betrug die Gesamtsensitivität 92,3% (12/13). Bei symptomatischen und asymptomatischen Probanden lagen die Sensitivitäten jeweils bei 100% (7/7) und 83,3% (5/6). Die Gesamtspezifität für die Papanicolaou-Abstriche in GC PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) betrug 99,8% (1630/1634). Bei symptomatischen und asymptomatischen Probanden betrug die Spezifität jeweils 100% (352/352) und 99,7% (1278/1282). Tabelle 10c zeigt die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für GC in Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) mit dem APTIMA COMBO 2 Assay nach Prüfzentrum und insgesamt auf. Für GC lag die Sensitivität im Bereich von 80,0% bis 100%. Die Spezifitäten lagen im Bereich von 99,0% bis 100%.

Die Verteilung der Entnahmegeräte für Zervixproben, die in dieser klinischen Studie verwendet wurden, ist nach Prüfzentrum in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Zusammenfassung der zervikalen Probenentnahmegeräte, die in der Studie mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap) verwendet wurden

Zervikales Probenentnahmegerät	Klinischer Entnahmeort						Gesamt
	1	2	3	4	5	6	
Spatel/Cytobrush	0	124	475	287	57	364	1307
Besenartiges Gerät	100	0	0	0	240	0	340

Leistungstabellen für *Chlamydia trachomatis*

C. trachomatis Sensitivität und Spezifität

Tabelle 5a: Proben mit dem APTIMA COMBO 2 Assay gegenüber Infektionsstatus des Patienten

Probe		Symptom-status	N	TP	FP[4]	TN	FN	Sensitivität (95% V.I.)	Spezifität (95% V.I.)
Männlich	Abstrich	Sympt.	676	190	15[a]	464	7	96,4% (92,8–98,6)	96,9% (94,9–98,2)
		Asympt.	388	70	5[b]	309	4	94,6% (86,7–98,5)	98,4% (96,3–99,5)
		Alle[1]	1065	260	20[c]	774	11	95,9% (92,9–98,0)	97,5% (96,1–98,5)
	Urin	Sympt.	694	199	8[d]	484	3	98,5% (95,7–99,7)	98,4% (96,8–99,3)
		Asympt.	400	77	4[e]	316	3	96,3% (89,4–99,2)	98,8% (96,8–99,7)
		Alle[1]	1095	276	12[f]	801	6	97,9% (95,4–99,2)	98,5% (97,4–99,2)
Weiblich	Abstrich	Sympt.	819	133	22[g]	653	11	92,4% (86,7–96,1)	96,7% (95,1–97,9)
		Asympt.	569	61	6[h]	501	1	98,4% (91,3–100)	98,8% (97,4–99,6)
		Alle[2]	1389	195	28[i]	1154	12	94,2% (90,1–97,0)	97,6% (96,6–98,4)
	Urin	Sympt.	821	136	8[j]	668	9	93,8% (88,5–97,1)	98,8% (97,7–99,5)
		Asympt.	569	60	5[k]	502	2	96,8% (88,8–99,6)	99,0% (97,7–99,7)
		Alle[2]	1391	197	13[l]	1170	11	94,7% (90,7–97,3)	98,9% (98,1–99,4)
Gesamt	Abstrich	Sympt.	1495	323	37[m]	1117	18	94,7% (91,8–96,8)	96,8% (95,6–97,7)
		Asympt.	957	131	11[n]	810	5	96,3% (91,6–98,8)	98,7% (97,6–99,3)
		Alle[3]	2454	455	48[o]	1928	23	95,2% (92,9–96,9)	97,6% (96,8–98,2)
	Urin	Sympt.	1515	335	16[p]	1152	12	96,5% (94,0–98,2)	98,6% (97,8–99,2)
		Asympt.	969	137	9[q]	818	5	96,5% (92,0–98,8)	98,9% (97,9–99,5)
		Alle[3]	2486	473	25[r]	1971	17	96,5% (94,5–98,0)	98,7% (98,2–99,2)

TP = True Positive (echt positiv); **FP** = False Positive (falsch positiv); **TN** = True Negative (echt negativ); **FN** = False Negative (falsch negativ).

[1] Umfasst 1 männlichen Probanden, für den die Symptome nicht berichtet wurden.

[2] Umfasst 1 weibliche Probandin, für die die Symptome nicht berichtet wurden.

[3] Umfasst 1 männlichen Probanden und 1 weibliche Probandin, für die die Symptome nicht berichtet wurden.

[4] Alternative CT-TMA-Ergebnisse stellen Anzahl positive Ergebnisse/Anzahl getestete Proben dar: a: 11/14; b: 3/5; c: 14/19; d: 4/8; e: 0/4; f: 4/12; g: 18/22; h: 4/6; i: 22/28; j: 2/8; k: 1/5; l: 3/13, m: 29/36, n: 7/11, o: 36/47, p: 6/16, q: 1/9 und r: 7/25.

Tabelle 5b: Vaginale Abstrichproben mit dem APTIMA COMBO 2 Assay gegenüber Infektionsstatus der Patientin

Probe		Symptom-status	N	TP	FP[1]	TN	FN	Sensitivität (95% V.I.)	Spezifität (95% V.I.)
Von der Patientin (selbst) durchgeführter	vaginaler Abstrich	Asympt.	628	60	18[a]	549	1	98,4% (91,2–100)	96,8% (95,0–98,1)
Vom Arzt entnommener	vaginaler Abstrich	Sympt.	809	111	25[b]	669	4	96,5% (91,3–99,0)	96,4% (94,7–97,7)
		Asympt.	636	59	16[c]	559	2	96,7% (88,7–99,6)	97,2% (95,5–98,4)
		Alle	1445	170	41[d]	1228	6	96,6% (92,7–98,7)	96,8% (95,6–97,7)

TP = True Positive (echt positiv); **FP** = False Positive (falsch positiv); **TN** = True Negative (echt negativ); **FN** = False Negative (falsch negativ).

[1]Alternative CT-TMA-Amplifikationsergebnisse stellen Anzahl positive Ergebnisse/Anzahl getestete Proben dar: a: 15/18, b: 17/25, c: 15/16 und d: 32/41.

Tabelle 5c: PreservCyt-Proben mit dem APTIMA COMBO 2 Assay gegenüber Infektionsstatus der Patientin

Symptom-status	AC2/CT PreservCyt-Ergebnis	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensitivität (95% V.I.)	Spezifität (95% V.I.)
Asympt.	Positiv	58	1	0	6	96,7% (88,5 - 99,6)	99,4% (98,8 - 99,8)
	Negativ	2	1	12	1208		
	Gesamt	60	2	12	1214		
Sympt.	Positiv	29	0	0	5	96,7% (82,8 - 99,9)	98,5% (96,5 - 99,5)
	Negativ	1	3	4	317		
	Gesamt	30	3	4	322		
Alle	Positiv	87	1	0	11	96,7% (90,6 - 99,3)	99,2% (98,7 - 99,6)
	Negativ	3	4	16	1525		
	Gesamt	90	5	16	1536		

+/+ = Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im ACT Assay.

+/- = Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im ACT Assay.

-/+ = Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im ACT Assay.

-/- = Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im ACT Assay.

C. trachomatis Leistung nach Prüfzentrum

Tabelle 6a: APTIMA COMBO 2 Assay - Proben vs. Patienteninfektionsstatus

Probe		Prüf-zen-trum	N	TP	FP	TN	FN	Prä. (%)	Sensitivität (95% V.I.)	Spezifität (95% V.I.)	Pos. präd. Wert (PPV) (%)	Neg. präd. Wert (NPV) (%)
Männlich	Abstrich	1	157	35	6	115	1	22,9	97,2% (85,5–99,9)	95,0% (89,5–98,2)	85,4	99,1
		2	93	19	2	72	0	20,4	100% (82,4–100)	97,3% (90,6–99,7)	90,5	100
		3	248	76	5	165	2	31,5	97,4% (91,0–99,7)	97,1% (93,3–99,0)	93,8	98,8
		4	51	12	1	38	0	23,5	100% (73,5–100)	97,4% (86,5–99,9)	92,3	100
		5	138	24	0	113	1	18,1	96,0% (79,6–99,9)	100% (96,8–100)	100	99,1
		6	353	74	6	268	5	22,4	93,7% (85,8–97,9)	97,8% (95,3–99,2)	92,5	98,2
		7	25	20	0	3	2	88,0*	90,9% (70,8–98,9)	100% (29,2–100)	100	60,0
		ALLE	1065	260	20	774	11	25,4	95,9% (92,9–98,0)	97,5% (96,1–98,5)	92,9	98,6
	Urin	1	157	35	6	115	1	22,9	97,2% (85,5–99,9)	95,0% (89,5–98,2)	85,4	99,1
		2	96	22	1	73	0	22,9	100% (84,6–100)	98,6% (92,7–100)	95,7	100
		3	249	78	2	169	0	31,3	100% (95,4–100)	100% (95,8–99,9)	97,5	100
		4	51	12	0	39	0	23,5	100% (73,5–100)	98,8% (91,0–100)	100	100
		5	162	31	2	129	0	19,1	100% (88,8–100)	98,5% (94,6–99,8)	93,9	100
		6	353	74	1	273	5	22,4	93,7% (85,8–97,9)	99,6% (98,0–100)	98,7	98,2
		7	27	24	0	3	0	88,9*	100% (85,8–100)	100% (29,2–100)	100	100
		ALLE	1095	276	12	801	6	25,8	97,9% (95,4–99,2)	98,5% (97,4–99,2)	95,8	99,3
Weiblich	Abstrich	1	150	34	4	110	2	24,0	94,4% (81,3–99,3)	96,5% (91,3–99,0)	89,5	98,2
		2	81	11	1	68	1	14,8	91,7% (61,5–99,8)	98,6% (92,2–100)	91,7	98,6
		3	184	51	13	114	6	31,0	89,5% (78,5–96,0)	89,8% (83,1–94,4)	79,7	95,0
		4	196	27	2	167	0	13,8	100% (87,2–100)	98,8% (95,8–99,9)	93,1	100
		5	370	27	1	341	1	7,6	96,4% (81,7–99,9)	99,7% (98,4–100)	96,4	99,7
		6	274	35	7	230	2	13,5	94,6% (81,8–99,3)	97,0% (94,0–98,8)	83,3	99,1
		7	134	10	0	124	0	7,5	100% (69,2–100)	100% (97,1–100)	100	100
		ALLE	1389	195	28	1154	12	14,9	94,2% (90,1–97,0)	97,6% (96,6–98,4)	87,4	99,0
	Urin	1	150	34	4	110	2	24,0	94,4% (81,3–99,3)	96,5% (91,3–99,0)	89,5	98,2
		2	81	12	1	68	0	14,8	100% (73,5–100)	98,6% (92,2–100)	92,3	100
		3	185	54	3	125	3	30,8	94,7% (85,4–98,9)	97,7% (93,3–99,5)	94,7	97,7
		4	196	24	2	167	3	13,8	88,9% (70,8–97,6)	98,8% (95,8–99,9)	92,3	98,2
		5	369	28	2	338	1	7,9	96,6% (82,2–99,9)	99,4% (97,9–99,9)	93,3	99,7
		6	276	35	1	238	2	13,4	94,6% (81,8–99,3)	99,6% (97,7–100)	97,2	99,2
		7	134	10	0	124	0	7,5	100% (69,2–100)	100% (97,1–100)	100	100
		ALLE	1391	197	13	1170	11	15,0	94,7% (90,7–97,3)	98,9% (98,1–99,4)	93,8	99,1

TP = True Positive (echt positiv); **FP** = False Positive (falsch positiv); **TN** = True Negative (echt negativ); **FN** = False Negative (falsch negativ).

* Prävalenz überschätzt aufgrund Einschränkung der anfänglichen Probenentnahme auf Screening auf symptomatische Probanden.

Tabelle 6b: Vaginale Abstrichproben mit dem APTIMA COMBO 2 Assay gegenüber Infektionsstatus der Patientin

Probe		Prüf-zentrum	N	TP	FP	TN	FN	Prä. (%)	Sensitivität (95% V.I.)	Spezifität (95% V.I.)	Pos. präd. Wert (PPV) (%)	Neg. präd. Wert (NPV) (%)
Vom Patienten (selbst) durch-geführter	**vaginaler Abstrich**	1	70	14	3	53	0	20,0	100% (76,8–100)	94,6% (85,1–98,9)	82,4	100
		2	45	13	3	29	0	28,9	100% (75,3–100)	90,6% (75,0–98,0)	81,3	100
		3	45	4	2	39	0	8,9	100% (39,8–100)	95,1% (83,5–99,4)	66,7	100
		4	152	6	3	142	1	4,6	85,7% (42,1–99,6)	99,7% (94,1–99,6)	66,7	99,3
		5	130	7	3	120	0	5,4	100% (59,0–100)	97,6% (93,0–99,5)	70,0	100
		6	75	8	2	65	0	10,7	100% (63,1–100)	97,0% (89,6–99,6)	80,0	100
		7	68	5	1	62	0	7,4	100% (47,8–100)	98,4% (91,5–100)	83,3	100
		8	43	3	1	39	0	7,0	100% (29,2–100)	97,5% (86,8–99,9)	75,0	100
		ALLE	628	60	18	549	1	9,7	98,4% (91,2–100)	96,8% (95,0–98,1)	76,9	99,8
Vom Arzt entnom-mener	**vaginaler Abstrich**	1	227	34	9	182	2	15,9	94,4% (81,3–99,3)	95,3% (91,2–97,8)	79,1	98,9
		2	196	50	5	139	2	26,5	96,2% (86,8–99,5)	96,5% (92,1–98,9)	90,9	98,6
		3	113	9	3	101	0	8,0	100% (66,4–100)	97,1% (91,8–99,4)	75,0	100
		4	262	19	11	231	1	7,6	95,0% (75,1–99,9)	95,5% (92,0–97,7)	63,3	99,6
		5	199	13	2	184	0	6,5	100% (75,3–100)	98,9% (96,2–99,9)	86,7	100
		6	296	33	9	254	0	11,1	100% (89,4–100)	96,6% (93,6–98,4)	78,6	100
		7	102	9	1	91	1	9,8	90,0% (55,5–99,7)	98,9% (94,1–100)	90,0	98,9
		8	50	3	1	46	0	6,0	100% (29,2–100)	97,9% (88,7–99,9)	75,0	100
		ALLE	1445	170	41	1228	6	12,2	96,6% (92,7–98,7)	96,8% (95,6–97,7)	80,6	99,5

TP = True Positive (echt positiv); **FP** = False Positive (falsch positiv); **TN** = True Negative (echt negativ); **FN** = False Negative (falsch negativ).

Tabelle 6c: PreservCyt-Proben mit dem APTIMA COMBO 2 Assay gegenüber Infektionsstatus der Patientin

Prüf-zentrum	AC2/CT PreservCyt-Ergebnis	+/+	+/-	-/+	-/-	Prä. (%)	Sensitivität (95% V.I.)	Spezifität (95% V.I.)	Pos. präd. Wert (PPV) (%)	Neg. präd. Wert (NPV) (%)
1	Positiv	14	0	0	2	14,0	100% (76,8 - 100)	97,7% (91,9 - 99,7)	87,5	100
	Negativ	0	0	1	83					
	Gesamt	14	0	1	85					
2	Positiv	4	0	0	0	3,2	100% (39,8 - 100)	100% (97,0 - 100)	100	100
	Negativ	0	0	2	118					
	Gesamt	4	0	2	118					
3	Positiv	29	0	0	2	6,5	93,5% (78,6 - 99,2)	99,5% (98,4 - 99,9)	93,5	99,5
	Negativ	2	0	2	440					
	Gesamt	31	0	2	442					
4	Positiv	8	1	0	4	2,8	100% (63,1 - 100)	98,2% (95,9 - 99,4)	61,5	100
	Negativ	0	2	1	271					
	Gesamt	8	3	1	275					
5	Positiv	13	0	0	2	4,7	92,9% (66,1 - 99,8)	99,3% (97,5 - 99,9)	86,7	99,6
	Negativ	1	1	4	276					
	Gesamt	14	1	4	278					
6	Positiv	19	0	0	1	5,2	100% (82,4 - 100)	99,7% (98,4 - 100)	95,0	100
	Negativ	0	1	6	337					
	Gesamt	19	1	6	338					
Alle	Positiv	87	1	0	11	5,5	96,7% (90,6 - 99,3)	99,2% (98,7 - 99,6)	87,9	99,8
	Negativ	3	4	16	1525					
	Gesamt	90	5	16	1536					

+/+ = Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im ACT Assay.
+/- = Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im ACT Assay.
-/+ = Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im ACT Assay.
-/- = Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im ACT Assay.

Chlamydia trachomatis Analyse auf Infektionsstatus bei weiblichen Patienten

Tabelle 7a: Endozervixabstrich und Urinprobe

Patienteninfektionsstatus	NAAT 1		NAAT 2		APTIMA COMBO 2 Assay		Symptom-status	
	FU	FS	FU	FS	FU	FS	Sympt.	Asympt.
Infiziert	NA	NA	+	+	+	+	1	0
Infiziert	NA	+	NA	+	+	+	1	0
Infiziert	NA	+	+	+	-	+	0	1
Infiziert	-	+	NA	+	-	+	1	0
Infiziert	-	+	-	+	-	+	4	0
Infiziert	-	+	-	+	+	+	6	1
Infiziert	-	+	+	+	-	+	1	0
Infiziert	-	+	+	+	+	+	7	3
Infiziert	+	NA	+	+	+	+	1	0
Infiziert	+	-	NA	+	+	-	1	0
Infiziert	+	-	+	-	-	-	1	0
Infiziert	+	-	+	-	+	-	7	1
Infiziert	+	-	+	-	+	+	2	1
Infiziert	+	-	+	+	+	-	1	0
Infiziert	+	-	+	+	+	+	3	3
Infiziert	+	+	NA	+	+	+	6	2
Infiziert	+	+	-	NA	+	+	1	0
Infiziert	+	+	-	+	+	+	7	3
Infiziert	+	+	+	NA	+	+	1	0
Infiziert	+	+	+	-	+	+	2	2
Infiziert	+	+	+	+	-	-	1	0
Infiziert	+	+	+	+	-	+	1	1
Infiziert	+	+	+	+	+	NA	1	0
Infiziert	+	+	+	+	+	+	88	44
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	-	1	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	NA	2	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	-	648	497
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	+	18	4
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	-	4	3
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	+	4	2
Gesamt							822	570

FU = Female Urine (Urin, Frau); **FS** = Female Endocervical Swab (weibl. Endozervix-Abstrichprobe).
NA = Probe nicht entnommen oder nicht zum Test verfügbar.

Tabelle 7b: Von der Patientin (selbst) durchgeführter vaginaler Abstrich und vom Arzt entnommene Vaginalabstrichprobe

Patienteninfektionsstatus	NAAT 1		NAAT 2 (APTIMA COMBO 2)		APTIMA COMBO 2 Assay		Symptom-status		Gesamt
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sympt.	Asympt.	
Infiziert	+	+	+	+	+	+	79	43	122
Infiziert	+	+	+	+	+	-	0	1	1
Infiziert	+	+	+	+	-	+	1	0	1
Infiziert	+	+	+	+	NA	-	1	0	1
Infiziert	+	-	+	+	+	+	8	5	13
Infiziert	+	-	+	+	-	-	1	0	1
Infiziert	+	-	+	+	NA	+	1	0	1
Infiziert	+	=	+	+	+	+	1	0	1
Infiziert	-	+	+	+	+	+	8	3	11
Infiziert	-	+	+	+	-	-	1	0	1
Infiziert	-	-	+	+	+	+	1	2	3
Infiziert	-	NA	+	+	+	+	1	0	1
Infiziert	+	+	+	-	+	+	5	3	8
Infiziert	+	-	+	-	+	+	5	0	5
Infiziert	+	-	+	-	-	+	2	0	2
Infiziert	+	+	-	+	+	+	0	1	1
Infiziert	-	+	-	+	+	+	1	4	5
Infiziert	-	+	-	+	+	-	1	0	1
Infiziert	-	+	-	+	-	-	0	1	1
Nicht infiziert	-	-	+	-	+	+	0	4	4
Nicht infiziert	-	-	+	-	+	-	2	1	3
Nicht infiziert	-	-	+	-	-	+	2	1	3
Nicht infiziert	-	-	+	-	-	-	6	4	10
Nicht infiziert	-	-	+	-	NA	+	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	+	-	NA	-	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	+	+	+	4	2	6
Nicht infiziert	-	-	-	+	+	-	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	+	-	-	0	2	2
Nicht infiziert	+	-	-	-	-	-	1	1	2
Nicht infiziert	-	+	-	-	-	-	1	2	3
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	+	3	2	5
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	-	2	7	9
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	+	12	3	15
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	-	623	516	1139
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	NA	0	2	2
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	=	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	+	0	1	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	-	11	8	19
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	NA	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	=	0	1	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	=	+	0	1	1
Nicht infiziert	-	NA	-	-	-	-	2	2	4
Nicht infiziert	-	NA	-	-	NA	-	0	1	1
Nicht infiziert	-	=	-	-	-	-	12	9	21
Nicht infiziert	-	=	-	-	-	NA	0	1	1
Nicht infiziert	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Nicht infiziert	-	-	-	NA	-	-	0	1	1
Nicht infiziert	-	-	NA	-	-	-	5	4	9
Nicht infiziert	-	-	=	-	-	+	1	0	1

Tabelle 7b: Von der Patientin (selbst) durchgeführter vaginaler Abstrich und vom Arzt entnommene Vaginalabstrichprobe (Fortsetzung)

Patienteninfektionsstatus	NAAT 1		NAAT 2 (APTIMA COMBO 2)		APTIMA COMBO 2 Assay		Symptom-status		Gesamt
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sympt.	Asympt.	
Nicht infiziert	-	-	=	-	-	-	1	0	1
Gesamt							811	640	1451

FS = Female Endocervical Swab (weibl. Endozervix-Abstrichprobe); **FU** = Female Urine (Urin, Frau); **PVS** = Asymptomatic Patient-Collected Vaginal Swab (von einer asymptomatischen Patientin selbst entnommener Vaginalabstrich); **CVS** = Clinician-Collected Vaginal Swab (vom Arzt entnommene Vaginalabstrichprobe).
NA = Probe nicht entnommen oder nicht zum Test verfügbar. Das Gleichheitszeichen (=) stellt eine nach Wiederholungstest unbestimmte Probe dar.

Tabelle 7c: Ergebnisse für Patienteninfektionsstatus für C. trachomatis in klinischer Studie mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)

Patienteninfektionsstatus	Endozervixabstrich-Ergebnis		Symptom-status	
	AC2	ACT	Sympt.	Asympt.
Infiziert	+	+	30	60
Nicht infiziert	-	+	4	12
Nicht infiziert	+	-	3	2
Nicht infiziert	-	-	322	1214
Gesamt			359	1288

C. trachomatis Analyse auf Infektionsstatus bei männlichen Patienten

Tabelle 8: C. trachomatis - Analyse der urethralen Abstrichproben und Urinproben auf Patienteninfektionsstatus bei Männern

Patienteninfektionsstatus	NAAT 1		NAAT 2	APTIMA COMBO 2 Assay		Symptom-status	
	MU	MS	MU	MU	MS	Sympt.	Asympt.
Infiziert	NA	+	+	+	+	2	0
Infiziert	-	+	+	+	+	10	4
Infiziert	+	NA	+	+	NA	4	6
Infiziert	+	NA	+	+	-	2	0
Infiziert	+	NA	+	+	+	21	1
Infiziert	+	-	+	+	-	3	3
Infiziert	+	-	+	+	+	4	3
Infiziert	+	+	NA	-	+	1	0
Infiziert	+	+	NA	+	+	8	2
Infiziert	+	+	-	+	+	12	4
Infiziert	+	+	+	-	-	1	0
Infiziert	+	+	+	-	+	1	3
Infiziert	+	+	+	+	NA	1	0
Infiziert	+	+	+	+	-	1	1
Infiziert	+	+	+	+	+	131	53
Nicht infiziert	-	-	-	NA	-	0	2
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	13	8
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	461	303
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	10	5
Nicht infiziert	-	-	-	+	-	3	4
Nicht infiziert	-	-	-	+	+	5	0
Gesamt						694	402

MU = Male Urine (Urin, Mann); **MS** = Male Urethral Swab (männl. urethrale Abstrichprobe).
NA = Probe nicht entnommen oder nicht zum Test verfügbar.

Leistungstabellen für *Neisseria gonorrhoeae*

N. gonorrhoeae Sensitivität und Spezifität

Tabelle 9a: Proben mit dem APTIMA COMBO 2 Assay gegenüber Infektionsstatus des Patienten

Probe		Symptome	N	TP	FP[4]	TN	FN	Sensitivität (95% V.I.)	Spezifität (95% V.I.)
Männlich	Abstrich	Sympt.	724	304	5[a]	412	3	99,0% (97,2–99,8)	98,8% (97,2–99,6)
		Asympt.	378	15	12[b]	351	0	100% (78,2–100)	96,7% (94,3–98,3)
		Alle[1]	1103	319	17[c]	764	3	99,1% (97,3–99,8)	97,8% (96,5–98,7)
	Urin	Sympt.	750	311	1[d]	433	5	98,4% (96,3–99,5)	99,8% (98,7–100)
		Asympt.	383	13	2[e]	368	0	100% (75,3–100)	99,5% (98,1–99,9)
		Alle[1]	1134	324	3[f]	802	5	98,5% (96,5–99,5)	99,6% (98,9–99,9)
Weiblich	Abstrich	Sympt.	881	94	15[g]	772	0	100% (96,2–100)	98,1% (96,9–98,9)
		Asympt.	596	31	2[h]	562	1	96,9% (83,8–99,9)	99,6% (98,7–100)
		Alle[2]	1479	126	17[i]	1335	1	99,2% (95,7–100)	98,7% (98,0–99,3)
	Urin	Sympt.	883	87	7[j]	782	7	92,6% (85,3–97,0)	99,1% (98,2–99,6)
		Asympt.	599	28	3[k]	564	4	87,5% (71,0–96,5)	99,5% (98,5–99,9)
		Alle[2]	1484	116	10[l]	1347	11	91,3% (85,0–95,6)	99,3% (98,6–99,6)
Gesamt	Abstrich	Sympt.	1605	398	20[m]	1184	3	99,3% (97,8–99,8)	98,3% (97,4–99,0)
		Asympt.	974	46	14[n]	913	1	97,9% (88,7–99,9)	98,5% (97,5–99,2)
		Alle[3]	2582	445	34[o]	2099	4	99,1% (97,7–99,8)	98,4% (97,8–98,9)
	Urin	Sympt.	1633	398	8[p]	1215	12	97,1% (94,9–98,5)	99,3% (98,7–99,7)
		Asympt.	982	41	5[q]	932	4	91,1% (78,8–97,5)	99,5% (98,8–99,8)
		Alle[3]	2618	440	13[r]	2149	16	96,5% (94,4–98,0)	99,4% (99,0–99,7)

TP = True Positive (echt positiv); **FP** = False Positive (falsch positiv); **TN** = True Negative (echt negativ); **FN** = False Negative (falsch negativ).

[1] Umfasst 1 männlichen Probanden, für den die Symptome nicht berichtet wurden.

[2] Umfasst 1 weibliche Probandin, für die die Symptome nicht berichtet wurden.

[3] Umfasst 1 männlichen Probanden und 1 weibliche Probandin, für die die Symptome nicht berichtet wurden.

[4] Alternative GC-TMA-Ergebnisse stellen Anzahl positive Ergebnisse/Anzahl getestete Proben dar: a: 5/5, b: 12/12, c: 17/17, d: 0/1, e: 2/2, f: 2/3, g: 13/15, h: 2/2, i: 15/17, j: 4/7, k: 0/2, l: 4/9, m: 18/20, n: 14/14, o: 32/34, p: 4/8, q: 2/4, und r: 6/12.

Tabelle 9b: Vaginale Abstrichproben mit dem APTIMA COMBO 2 Assay gegenüber Infektionsstatus der Patientin

Probe		Symptom-status	N	TP	FP[1]	TN	FN	Sensitivität (95% V.I.)	Spezifität (95% V.I.)
Vom Patienten (selbst) durch-geführter	vaginaler Abstrich	Asympt.	629	21	3[a]	605	0	100% (83,9–100)	99,5% (98,6–99,9)
Vom Arzt entnom-mener	vaginaler Abstrich	Sympt.	807	51	7[b]	747	2	96,2% (87,0–99,5)	99,1% (98,1–99,6)
		Asympt.	637	21	4[c]	611	1	95,5% (77,2–99,9)	99,3% (98,3–99,8)
		Alle	1444	72	11[d]	1358	3	96,0% (88,8–99,2)	99,2% (98,6–99,6)

TP = True Positive (echt positiv); **FP** = False Positive (falsch positiv); **TN** = True Negative (echt negativ); **FN** = False Negative (falsch negativ).

[1] Alternative GC-TMA-Amplifikationsergebnisse stellen Anzahl positive Ergebnisse/Anzahl getestete Proben dar: a: 3/3, b: 6/7, c: 3/4, und d: 9/11.

Tabelle 9c: PreservCyt-Proben mit dem APTIMA COMBO 2 Assay gegenüber Infektionsstatus der Patientin

Symptom-status	AC2/GC PreservCyt-Ergebnis	+/+	+/-	-/+	-/-	Sensitivität (95% V.I.)	Spezifität (95% V.I.)
Asympt.	Positiv	5	0	1[1]	3		
	Negativ	1	0	5	1273	83,3% (35,9 - 99,6)	99,7% (99,2 - 99,9)
	Gesamt	6	0	6	1276		
Sympt.	Positiv	7	0	0	0		
	Negativ	0	0	0	352	100% (59,0 - 100)	100% (99,0 - 100)
	Gesamt	7	0	0	352		
Alle	Positiv	12	0	1	3		
	Negativ	1	0	5	1625	92,3% (64,0 - 99,8)	99,8% (99,4 - 99,9)
	Gesamt	13	0	6	1628		

[1] Eine Probe wies ein widersprüchliches Ergebnis auf: Unbestimmtes Endozervixabstrich-Ergebnis im APTIMA COMBO 2 Assay/Positives Endozervixabstrich-Ergebnis im APTIMA GC Assay.

+/+ = Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AGC-Assay.

+/- = Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AGC-Assay.

-/+ = Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AGC-Assay.

-/- = Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AGC-Assay.

Neisseria gonorrhoeae Leistung nach Prüfzentrum

Tabelle 10a: Proben mit dem APTIMA COMBO 2 Assay gegenüber Infektionsstatus des Patienten

Probe		Prüf-zen-trum	N	TP	FP	TN	FN	Prä. (%)	Sensitivität (95% V.I.)	Spezifität (95% V.I.)	Pos. präd. Wert (PPV) (%)	Neg. präd. Wert (NPV) (%)
Männlich	Abstrich	1	159	56	1	101	1	35,8	98,2% (90,6–100)	99,0% (94,7–100)	98,2	99,0
		2	97	13	0	84	0	13,4	100% (75,3–100)	100% (95,7–100)	100	100
		3	264	71	6	187	0	26,9	100% (94,9–100)	96,9% (93,4–98,9)	92,2	100
		4	53	20	0	33	0	37,7	100% (83,2–100)	100% (89,4–100)	100	100
		5	139	12	0	127	0	8,6	100% (73,5–100)	100% (97,1–100)	100	100
		6	336	94	10	231	1	28,3	98,9% (94,3–100)	95,9% (92,5–98,0)	90,4	99,6
		7	55	53	0	1	1	98,2*	98,1% (90,1–100)	100% (2,5–100)	100	50,0
		ALLE	1103	319	17	764	3	29,2	99,1% (97,3–99,8)	97,8% (96,5–98,7)	94,9	99,6
	Urin	1	161	57	0	103	1	36,0	98,3% (90,8–100)	100% (96,5–100)	100	99,0
		2	104	19	0	85	0	18,3	100% (82,4–100)	100% (95,8–100)	100	100
		3	265	71	2	192	0	26,8	100% (94,9–100)	99,0% (96,3–99,9)	97,3	100
		4	53	20	0	33	0	37,7	100% (83,2–100)	100% (89,4–100)	100	100
		5	160	14	0	146	0	8,8	100% (76,8–100)	100% (97,5–100)	100	100
		6	335	89	1	241	4	27,8	95,7% (89,4–98,8)	99,6% (97,7–100)	98,9	98,4
		7	56	54	0	2	0	96,4*	100% (93,4–100)	100% (15,8–100)	100	100
		ALLE	1134	324	3	802	5	29,0	98,5% (96,5–99,5)	99,6% (98,9–99,9)	99,1	99,4
Weiblich	Abstrich	1	196	30	2	164	0	15,3	100% (88,4–100)	98,8% (95,7–99,9)	93,8	100
		2	83	9	1	72	1	12,0	90,0% (55,5–99,7)	98,6% (92,6–100)	90,0	98,6
		3	191	31	2	158	0	16,2	100% (88,8–100)	98,8% (95,6–99,8)	93,9	100
		4	215	7	0	208	0	3,3	100% (59,0–100)	100% (98,2–100)	100	100
		5	382	8	1	373	0	2,1	100% (63,1–100)	99,7% (98,5–100)	88,9	100
		6	278	36	8	234	0	12,9	100% (90,3–100)	96,7% (93,6–98,6)	81,8	100
		7	134	5	3	126	0	3,7	100% (47,8–100)	97,7% (93,4–99,5)	62,5	100
		ALLE	1479	126	17	1335	1	8,6	99,2% (95,7–100)	98,7% (98,0–99,3)	88,1	99,9
	Urin	1	196	24	2	164	6	15,3	80,0% (61,4–92,3)	98,8% (95,7–99,9)	92,3	96,5
		2	83	9	1	72	1	12,0	90,0% (55,5–99,7)	98,6% (92,6–100)	90,0	98,6
		3	191	30	2	158	1	16,2	96,8% (83,3–99,9)	98,8% (95,6–99,8)	93,8	99,4
		4	215	5	2	206	2	3,3	71,4% (29,0–96,3)	99,0% (96,6–99,9)	71,4	99,0
		5	383	8	0	375	0	2,1	100% (63,1–100)	100% (99,0–100)	100	100
		6	282	35	2	244	1	12,8	97,2% (85,5–99,9)	99,2% (97,1–99,9)	94,6	99,6
		7	134	5	1	128	0	3,7	100% (47,8–100)	99,2% (95,8–100)	83,3	100
		ALLE	1484	116	10	1347	11	8,6	91,3% (85,0–95,6)	99,3% (98,6–99,6)	92,1	99,2

TP = True Positive (echt positiv); **FP** = False Positive (falsch positiv); **TN** = True Negative (echt negativ); **FN** = False Negative (falsch negativ).

* Prävalenz überschätzt aufgrund Einschränkung der anfänglichen Probenentnahme auf Screening auf symptomatische Probanden.

Tabelle 10b: APTIMA COMBO 2 Assay - Vaginale Abstrichproben vs. Patienteninfektionsstatus

Probe		Prüf-zen-trum	N	TP	FP	TN	FN	Prä. (%)	Sensitivität (95% V.I.)	Spezifität (95% V.I.)	Pos. präd. Wert (PPV) (%)	Neg. präd. Wert (NPV) (%)
Vom Patienten (selbst) durch-geführter	vaginaler Abstrich	1	70	5	1	65	0	7,1	100% (47,8 - 100)	98,5 (91,7 - 100)	83,3	100
		2	46	7	0	39	0	15,2	100% (59,0 - 100)	100% (91,0 - 100)	100	100
		3	45	2	0	43	0	4,4	100% (15,8 - 100)	100% (91,8 - 100)	100	100
		4	152	1	0	151	0	0,7	100% (2,5 - 100)	100% (97,6 - 100)	100	100
		5	130	1	0	129	0	0,8	100% (2,5 - 100)	100% (97,2 - 100)	100	100
		6	75	5	2	68	0	6,7	100% (47,8 - 100)	97,1 (90,1 - 99,7)	71,4	100
		7	68	0	0	68	0	0,0	NA	100% (94,7 - 100)	NA	100
		8	43	0	0	43	0	0,0	NA	100% (91,8 - 100)	NA	100
		ALLE	629	21	3	605	0	3,3	100% (83,9 - 100)	99,5 (98,6 - 99,9)	87,5	100
Vom Arzt entnom-mener	vaginaler Abstrich	1	227	12	3	212	0	5,3	100% (73,5 - 100)	98,6% (96,0 - 99,7)	80,0	100
		2	196	31	2	163	0	15,8	100% (88,8 - 100)	98,8% (95,7 - 99,9)	93,9	100
		3	113	3	0	109	1	3,5	75,0% (19,4 - 99,4)	100% (96,7 - 100)	100	99,1
		4	262	5	2	255	0	1,9	100% (47,8 - 100)	99,2% (97,2 - 99,9)	71,4	100
		5	198	2	0	196	0	1,0	100% (15,8 - 100)	100% (98,1 - 100)	100	100
		6	296	18	4	272	2	6,8	90,0% (68,3 - 98,8)	98,6% (96,3 - 99,6)	81,8	99,3
		7	102	0	0	102	0	0,0	NA	100% (96,4 - 100)	NA	100
		8	50	1	0	49	0	2,0	100% (2,5 - 100)	100% (92,7 - 100)	100	100
		ALLE	1444	72	11	1358	3	5,2	96,0% (88,8 - 99,2)	99,2% (98,6 - 99,6)	86,7	99,8

TP = True Positive (echt positiv); **FP** = False Positive (falsch positiv); **TN** = True Negative (echt negativ); **FN** = False Negative (falsch negativ).

Tabelle 10c: PreservCyt-Proben mit dem APTIMA COMBO 2 Assay gegenüber Infektionsstatus der Patientin

Prüf-zentrum	AC2/GC PreservCyt-Ergebnis	+/+	+/-	-/+	-/-	Prä. (%)	Sensitivität (95% V.I.)	Spezifität (95% V.I.)	Pos. präd. Wert (PPV) (%)	Neg. präd. Wert (NPV) (%)
1	Positiv	5	0	0	0	5,0	100% (47,8 - 100)	100% (96,2 - 100)	100	100
	Negativ	0	0	0	95					
	Gesamt	5	0	0	95					
2	Positiv	1	0	0	0	0,8	100% (2,5 - 100)	100% (97,0 - 100)	100	100
	Negativ	0	0	0	123					
	Gesamt	1	0	0	123					
3	Positiv	4	0	0	0	1,1	80,0% (28,4 - 99,5)	100% (99,2 - 100)	100	99,8
	Negativ	1	0	0	470					
	Gesamt	5	0	0	470					
4	Positiv	1	0	0	0	0,3	100% (2,5 - 100)	100% (98,7 - 100)	100	100
	Negativ	0	0	3	283					
	Gesamt	1	0	3	283					
5	Positiv	0	0	0	3	0,0	NA	99,0% (97,1 - 99,8)	0,0	100
	Negativ	0	0	0	294					
	Gesamt	0	0	0	297					
6	Positiv	1	0	1[1]	0	0,3	100% (2,5 - 100)	99,7% (98,5 - 100)	50,0	100
	Negativ	0	0	2	360					
	Gesamt	1	0	3	360					
Alle	Positiv	12	0	1	3	0,8	92,3% (64,0 - 99,8)	99,8% (99,4 - 99,9)	75,0	99,9
	Negativ	1	0	5	1625					
	Gesamt	13	0	6	1628					

[1] Eine Probe wies ein widersprüchliches Ergebnis auf: Unbestimmtes Endozervixabstrich-Ergebnis im APTIMA COMBO 2 Assay/Positives Endozervixabstrich-Ergebnis im APTIMA GC Assay.

+/+ = Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AGC-Assay.

+/- = Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AGC-Assay.

-/+ = Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Positives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AGC-Assay.

-/- = Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AC2 Assay / Negatives Endozervix-Abstrichprobenergebnis im AGC-Assay.

Neisseria gonorrhoeae Analyse auf Infektionsstatus bei weiblichen Patienten

Tabelle 11a: Endozervixabstrich und Urinprobe

Patienteninfektions-status	NAAT		Kultur	APTIMA COMBO 2 Assay		Symptom-status	
	FU	FS	FS	FU	FS	Sympt.	Asympt.
Infiziert	NA	+	+	+	+	1	1
Infiziert	-	-	+	-	-	0	1
Infiziert	-	+	+	-	+	5	2
Infiziert	-	+	+	+	+	9	2
Infiziert	+	NA	+	+	+	1	0
Infiziert	+	-	+	+	+	3	1
Infiziert	+	+	NA	+	+	0	1
Infiziert	+	+	-	+	+	11	2
Infiziert	+	+	+	-	+	2	1
Infiziert	+	+	+	+	+	62	21
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	2	3
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	768	559
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	12	2
Nicht infiziert	-	-	-	+	-	4	3
Nicht infiziert	-	-	-	+	+	3	0
Gesamt						883	599

FU = Female Urine (Urin, Frau); **FS** = Female Endocervical Swab (weibl. Endozervix-Abstrichprobe).
NA = Probe nicht entnommen oder nicht zum Test verfügbar.

Tabelle 11b: Von der Patientin (selbst) durchgeführter vaginaler Abstrich und vom Arzt entnommene Vaginalabstrichprobe - Probenanalyse

Patienteninfektions-status	NAAT 1		NAAT 2		APTIMA COMBO 2 Assay		Symptom-status		Gesamt
	FS	FU	FS	FU	PVS	CVS	Sympt.	Asympt.	
Infiziert	+	+	+	+	+	+	44	15	59
Infiziert	+	+	+	+	+	-	1	0	1
Infiziert	+	+	+	+	NA	+	0	1	1
Infiziert	+	-	+	+	+	+	2	2	4
Infiziert	+	NA	+	+	+	+	1	0	1
Infiziert	-	+	+	+	+	+	1	1	2
Infiziert	-	-	+	+	+	+	1	1	2
Infiziert	+	+	+	-	+	+	1	0	1
Infiziert	+	-	+	-	+	+	1	1	2
Infiziert	+	-	+	-	+	-	1	0	1
Infiziert	+	+	-	+	+	+	1	0	1
Infiziert	-	+	-	+	+	+	0	1	1
Infiziert	-	+	-	+	+	-	0	1	1
Infiziert	+	+	-	-	-	+	1	0	1
Nicht infiziert	-	-	+	-	-	-	5	1	6
Nicht infiziert	-	-	-	+	-	-	1	0	1
Nicht infiziert	+	-	-	-	+	+	1	0	1
Nicht infiziert	+	-	-	-	-	-	5	2	7
Nicht infiziert	-	+	-	-	+	+	0	1	1
Nicht infiziert	-	+	-	-	-	-	2	1	3
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	+	2	0	2
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	-	1	1	2
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	+	2	2	4
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	-	698	577	1275
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	NA	0	2	2
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	=	2	0	2
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	-	15	9	24
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	NA	1	0	1
Nicht infiziert	-	NA	-	-	-	-	2	2	4
Nicht infiziert	-	NA	-	-	NA	-	0	1	1
Nicht infiziert	-	=	-	-	-	-	11	10	21
Nicht infiziert	-	=	-	-	-	NA	0	1	1
Nicht infiziert	=	-	-	-	-	-	1	1	2
Nicht infiziert	-	-	-	NA	-	-	0	1	1
Nicht infiziert	-	-	NA	-	-	-	5	4	9
Nicht infiziert	-	-	=	-	-	-	1	1	2
Gesamt							810	640	1450

FS = Female Endocervical Swab (weibl. Endozervix-Abstrichprobe); **FU** = Female Urine (Urin, Frau); **PVS** = Asymptomatic Patient-Collected Vaginal Swab (von einer asymptomatischen Patientin selbst entnommener Vaginalabstrich); **CVS** = Clinician-Collected Vaginal Swab (vom Arzt entnommene Vaginalabstrichprobe); NA = Probe nicht entnommen oder nicht zum Test verfügbar. Das Gleichheitszeichen (=) stellt eine nach Wiederholungstest unbestimmte Probe dar.

N. gonorrhoeae Analyse auf Infektionsstatus bei weiblichen Patienten

Tabelle 11c: Ergebnisse für Patienteninfektionsstatus für N. gonorrhoeae in klinischer Studie mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)

Patienteninfektions-status	Endozervixabstrich-Ergebnis		Symptom-status	
	AC2	AGC	Sympt.	Asympt.
Infiziert	+	+	7	6
Nicht infiziert	=	+	0	1
Nicht infiziert	-	+	0	5
Nicht infiziert	-	-	352	1276
Gesamt			359	1288

N. gonorrhoeae Analyse auf Infektionsstatus bei männlichen Patienten

Tabelle 12: Urethrale Abstrichprobe und Urinprobe

Patienteninfektions-status	NAAT 1		Kultur	APTIMA COMBO 2 Assay		Symptom-status	
	MU	MS	MS	MU	MS	Sympt.	Asympt.
Infiziert	NA	+	+	+	+	1	0
Infiziert	-	NA	+	NA	+	0	1
Infiziert	-	NA	+	+	+	1	0
Infiziert	-	-	+	-	-	1	0
Infiziert	-	+	+	+	+	4	1
Infiziert	+	NA	+	NA	+	0	1
Infiziert	+	NA	+	+	NA	8	0
Infiziert	+	NA	+	+	-	1	0
Infiziert	+	NA	+	+	+	50	1
Infiziert	+	-	+	+	+	4	1
Infiziert	+	+	NA	+	+	1	0
Infiziert	+	+	-	+	+	11	1
Infiziert	+	+	+	-	-	1	0
Infiziert	+	+	+	-	+	3	0
Infiziert	+	+	+	+	NA	1	0
Infiziert	+	+	+	+	+	229	9
Nicht infiziert	-	-	-	NA	-	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	NA	+	0	1
Nicht infiziert	-	-	-	-	NA	17	9
Nicht infiziert	-	-	-	-	-	411	349
Nicht infiziert	-	-	-	-	+	5	10
Nicht infiziert	-	-	-	+	-	1	1
Nicht infiziert	-	-	-	+	+	0	1
Gesamt						750	387

MU = Male Urine (Urin, Mann); **MS** = Male Urethral Swab (männl. urethrale Abstrichprobe); NA = Probe nicht entnommen oder nicht zum Test verfügbar.

RLU-Verteilung von APTIMA-Kontrollen

Die Verteilung der RLUs für die APTIMA Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT und die APTIMA Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC aus allen Läufen mit dem APTIMA COMBO 2 Assay, die während der klinischen Probenstudien durchgeführt wurden, gehen aus Tabelle 13 hervor.

Tabelle 13: Verteilung der Gesamt-RLU der APTIMA COMBO 2 Assay-Kontrollen

Kontrolle	Statistik	Gesamt-RLUs (x1000)		
		Klinische Studie mit Endozervix-Abstrichproben, männlichen urethralen Abstrichproben und Urinproben	Klinische Studie der vaginalen Abstrichproben	Klinische Studie zu Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt liquid Pap)
Positivkontrolle, CT / Negativkontrolle, GC	Maximum	1572	1996	1747
	75. Perzentil	1160	1279	1264
	Median	1063	1135	1165
	25. Perzentil	996	933	1024
	Minimum	274	174	494
Positivkontrolle, GC / Negativkontrolle, CT	Maximum	1359	1420	1438
	75. Perzentil	1202	1255	1288
	Median	1093	1169	1201
	25. Perzentil	989	1084	1099
	Minimum	167	249	166

Präzisionsstudie

Präzisionstests wurden an drei Prüfzentren durchgeführt, um Maße der Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit zu erhalten. Die Präzisionsstudien wurden als Teil der klinischen Studie der Endozervix-Abstrichproben, männlichen urethralen Abstrichproben und Urinproben sowie der klinischen Studie zu Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) durchgeführt. Für die erstere Studie wurden jedem Prüfzentrum drei identische Panels mit 13 Proben mit 0 bis 500 fg CT-rRNA, 0 bis 25.000 fg GC-rRNA oder Kombinationen von CT- und GC-rRNA bereitgestellt. Die Tests wurden über einen Zeitraum von drei Tagen mit verschiedenen Testkitchargen an jedem Tag durchgeführt. Die Gesamt-RLU und die deskriptiven Statistiken innerhalb eines Laufs, zwischen Läufen und zwischen Prüfzentren sind in Tabelle 14a zusammengefasst.

Für die spätere Präzisionsstudie wurde die Reproduzierbarkeit mit einem 12-Elemente-Panel, das durch Spiken der PreservCyt-Lösung mit 0 bis 2000 fg/Test CT- und 0 bis 5000 fg/Test GC-rRNA und Aliquotieren von 1,0 mL in das APTIMA-Probentransferkit-Sammelgefäß erzeugt wurde, bestimmt. Zwei (2) Bediener an jedem der drei Prüfzentren führten einen Lauf pro Tag an jedem der drei Tage durch, was insgesamt drei gültige Läufe pro Bediener ergab. Die Tests wurden mit einer Testkitcharge durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Präzisionsstudie sind in Tabelle 14b zusammengefasst.

Für beide Studien wurde die Reproduzierbarkeit durch Spiken des entsprechenden Transportmediums (STM; PreservCyt-Lösung) mit rRNA bestimmt. Die Reproduzierbarkeit von Tests von Abstrichproben, Urinproben oder klinischen Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) mit Zielorganismen wurde nicht ermittelt.

Tabelle 14a: Tupfertransportmedium

Panelprobe		N	RLU-Mittelwert (x1000)	Laufintern		Zwischen Läufen		Zwischen Prüfzentren	
				SA (RLU)	VK (%)	SA (RLU)	VK (%)	SA (RLU)	VK (%)
Hoch	CT-Abstrich	54	1055	76.588	7,3	83.711	7,9	150.332	14,2
	Doppel-Abstrich*	54	2338	93.449	4,0	90.317	3,9	142.898	6,1
	Doppel-Urin*	54	2281	91.487	4,0	106.715	4,7	152.747	6,7
	GC-Abstrich	54	1265	30.561	2,4	55.642	4,4	34.413	2,7
Mittel	CT-Abstrich	54	1001	69.831	7,0	77.701	7,8	159.774	16,0
	Doppel-Abstrich*	54	2241	152.377	6,8	58.353	2,6	139.983	6,2
	GC-Abstrich	54	1249	35.142	2,8	60.638	4,9	46.364	3,7
Niedrig	CT-Abstrich	54	1013	61.795	6,1	90.906	9,0	131.207	13,0
	Doppel-Abstrich*	54	2085	286.034	13,7	161.764	7,8	58.837	2,8
	Doppel-Urin*	54	2201	95.705	4,3	118.760	5,4	106.802	4,9
	GC-Abstrich	54	1177	42.478	3,6	69.821	5,9	29.836	2,5
Negativ	Abstrich	54	7	1301	18,3	2311	32,5	1901	26,8
	Urin	54	7	861	12,0	2299	32,1	1994	27,9

* Doppelt positive Panelproben enthielten CT- und GC-rRNA.

Tabelle 14b: PreservCyt-Lösung

Konzentration (fg/Assay)		N	Übereinstimmung	RLU-Mittelwert (x1000)	Laufintern		Zwischen Läufen		Zwischen Prüfzentren		Zwischen Bedienern	
CT	GC				SA (x1000)	VK (%)	SA (x1000)	VK (%)	SA (x1000)	VK (%)	SA (x1000)	VK (%)
0	0	162	97,5%	9,7	31,6	NA	3,4	NA	6,4	NA	4,7	NA
0	5000	54	96,3%	1296	146	11,3	54,8	4,2	0,0	0,0	0,0	0,0
2000	0	54	100%	1140	54,1	4,7	79,8	7,0	101	8,9	2,4	0,2
2000	5000	54	100%	2345	79,6	3,4	78,0	3,3	94,7	4,0	37,9	1,6
0	250	54	100%	953	114	12,0	0,0	0,0	161	16,9	90,7	9,5
5	0	54	100%	971	58,3	6,0	71,7	7,4	22,8	2,4	85,0	8,8
1000	2500	54	100%	2294	114	5,0	88,9	3,9	153	6,7	0,0	0,0
100	250	54	98,1%	1911	139	7,3	130	6,8	348	18,2	39,7	2,1
5	5000	54	100%	2136	113	5,3	130	6,1	98,8	4,6	166	7,8
2000	250	54	96,3%	2044	138	6,7	169	8,3	360	17,6	26,9	1,3

RLU - relative Lichteinheiten (Relative Light Units); **SA** = Standardabweichung; **VK** = Variationskoeffizient; NA bedeutet, dass die Probe für negative Panelproben nicht zutrifft.

Proben mit widersprüchlichen und unbestimmten Ergebnissen wurden in der Signalvariabilitätsanalyse berücksichtigt.

Für VK- und SA-Werte gleich 0,0 ist die Variabilität aufgrund dieser Quelle sehr gering relativ zu anderen Variationsquellen.

Analytische Leistung der DTS-Systeme

Siehe *Analytische Leistung des Assays auf dem TIGRIS DTS System* im Anschluss an den Abschnitt *Klinische Probenübereinstimmung mit dem TIGRIS DTS System* für die für das TIGRIS DTS System spezifische analytische Leistung.

Siehe *Analytische Leistung des PANTHER Systems* für die für das PANTHER System spezifische analytische Leistung.

Analytische Sensitivität

Die analytische Sensitivität für *Chlamydia trachomatis* (Nachweisgrenze) wurde durch direkten Vergleich von Verdünnungen von CT-Organismen in Zellkultur und im Assay bestimmt. Der analytische Sensitivitätsanspruch für den Test ist eine einschlussbildende Einheit (IFU; Inclusion-Forming Unit) pro Test (7,25 IFU/Abstrichprobe, 5,0 IFU/mL Urin und 9,75 IFU/mL Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung [PreservCyt Solution liquid Pap]) für alle 15 CT-Serovaren (A, B, Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L1, L2 und L3). Verdünnungen von unter 1,0 IFU/Test aller Serovaren zeigten jedoch ein positives Testergebnis im APTIMA COMBO 2 Assay.

Die analytische Sensitivität von *Neisseria gonorrhoeae* wurde durch direkten Vergleich von Verdünnungen von 57 verschiedenen klinischen Isolaten in Kultur und im APTIMA COMBO 2 Assay mit Abstrichproben und Urinproben sowie 20 klinischen Isolaten mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) bestimmt. Der analytische Sensitivitätsanspruch für den Test ist 50 Zellen/Test (362 Zellen/Abstrich, 250 Zellen/mL Urin und 488 Zellen/mL Papanicolaou-Abstrich in PreservCyt-Lösung). Alle getesteten Stämme waren jedoch positiv mit weniger als 50 Zellen/Test.

Analytische Spezifität

Insgesamt 154 Kulturisolate wurden mit dem APTIMA COMBO 2 Assay evaluiert. Diese Isolate umfassten 86 Organismen, die aus dem Urogenitaltrakt isoliert werden können, und 68 zusätzliche Organismen, die einen phylogenetischen Querschnitt von Organismen darstellen. Die getesteten Organismen umfassten Bakterien, Pilze, Hefe, Parasiten und Viren. Alle Organismen, außer *C. psittaci, C. pneumoniae* und den Viren, wurden bei $1{,}0 \times 10^6$ Zellen/Assay in Abstrichproben- und Urintransportmedium getestet. Die Chlamydia- und Neisseria-Organismen wurden im PreservCyt-Lösungsmedium getestet. *C. psittaci* und *C. pneumoniae* wurden bei $1{,}0 \times 10^5$ IFU/Assay getestet. Die Viren wurden wie folgt getestet: (a) Herpes-simplex-Viren I und II: $2{,}5 \times 10^4$ $TCID_{50}$/Assay, (b) Human papillomavirus 16: $2{,}9 \times 10^6$ DNA-Kopien/Assay und (c) Cytomegalovirus: $4{,}8 \times 10^5$ infizierte Zellkultur-Zellen/Assay. Nur CT- und GC-Proben produzierten positive Ergebnisse im APTIMA COMBO 2 Assay. Die getesteten Organismen sind in Tabelle 15 aufgelistet.

Tabelle 15: Analytische Spezifität

Organismus	Organismus	Organismus
Achromobacter xerosis	*Escherichia coli*	*Neisseria mucosa (3)*
Acinetobacter calcoaceticus	*Flavobacterium meningosepticum*	*Neisseria sicca (3)*
Acinetobacter lwoffi	*Fusobacterium nucleatum*	*Neisseria subflava (14)*
Actinomyces israelii	*Gardnerella vaginalis*	*Neisseria perflava*
Actinomyces pyogenes	*Gemella haemolysans*	*Neisseria polysaccharea*
Aerococcus viridans	*Haemophilus ducreyi*	*Paracoccus denitrificans*
Aeromonas hydrophila	*Haemophilus influenzae*	*Peptostreptococcus anaerobius*
Agrobacterium radiobacter	Herpes-simplex-Virus I	*Peptostreptococcus productus*
Alcaligenes faecalis	Herpes-simplex-Virus II	*Plesiomonas shigelloides*
Bacillus subtilis	Humanes Papillomavirus 16	*Propionibacterium acnes*
Bacteriodes fragilis	*Kingella dentrificans*	*Proteus mirabilis*
Bacteriodes ureolyticus	*Kingella kingae*	*Proteus vulgaris*
Bifidobacterium adolescentis	*Klebsiella oxytoca*	*Providencia stuartii*
Bifidobacterium brevi	*Klebsiella pneumoniae*	*Pseudomonas aeruginosa*
Branhamella catarrhalis	*Lactobacillus acidophilus*	*Pseudomonas fluorescens*
Brevibacterium linens	*Lactobacillus brevis*	*Pseudomonas putida*
Campylobacter jejuni	*Lactobacillus jensonii*	*Rahnella aquatilis*
Candida albicans	*Lactobacillus lactis*	*Rhodospirillum rubrum*
Candida glabrata	*Legionella pneumophila (2)*	*Saccharomyces cerevisiae*
Candida parapsilosis	*Leuconostoc paramensenteroides*	*Salmonella minnesota*
Candida tropicalis	*Listeria monocytogenes*	*Salmonella typhimurium*
Chlamydia pneumoniae	*Micrococcus luteus*	*Serratia marcescens*
Chlamydia psittaci (2)	*Moraxella lacunata*	*Staphylococcus saprophyticus*
Chromobacterium violaceum	*Moraxella osloensis*	*Staphylococcus aureus*
Citrobacter freundii	*Morganella morganii*	*Staphylococcus epidermidis*
Clostridium perfringens	*Mycobacterium smegmatis*	*Streptococcus agalactiae*
Corynebacterium genitalium	*Mycoplasma genitalium*	*Streptococcus bovis*
Corynebacterium xerosis	*Mycoplasma hominis*	*Streptococcus mitis*
Cryptococcus neoformans	*N. meningitidis Serogruppe A*	*Streptococcus mutans*
Cytomegalovirus	*N. meningitidis Serogruppe B*	*Streptococcus pneumoniae*
Deinococcus radiodurans	*N. meningitidis Serogruppe C (4)*	*Streptococcus pyogenes*
Derxia gummosa	*N. meningitidis Serogruppe D*	*Streptococcus salivarius*
Eikenella corrodens	*N. meningitidis Serogruppe Y*	*Streptococcus sanguis*
Enterobacter aerogenes	*N. meningitidis Serogruppe W135*	*Streptomyces griseinus*
Enterobacter cloacae	*Neisseria cinerea (4)*	*Trichomonas vaginalis*
Entercoccus avium	*Neisseria dentrificans*	*Ureaplasma urealyticum*
Entercoccus faecalis	*Neisseria elongata (3)*	*Vibrio parahaemolyticus*
Entercoccus faecium	*Neisseria flava*	*Yersinia enterocolitica*
Erwinia herbicola	*Neisseria flavescens (2)*	
Erysipelothrix rhusiopathiae	*Neisseria lactamica (9)*	

(n) = Anzahl der getesteten Stämme

Alle getesteten Organismen produzierten ein negatives Ergebnis im APTIMA COMBO 2 Assay aufgrund des Kinetikprofiltyps und RLU.

Interferierende Substanzen

Abstrichproben und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) wurden einzeln mit den folgenden potenziell interferierenden Substanzen versetzt: 10% Blut, Verhütungsmittel-Gel, Spermizid, Hautcreme, Hämorrhoiden-Anästhetikum, Körperöl, Puder, Pilzsalbe, Scheidengleitmittel, Intimspray und Leukozyten (1,0 x 10^6 Zellen/mL). Urinproben wurden einzeln mit den folgenden potenziell interferierenden Substanzen versetzt: 30% Blut, Urinanalyte, Protein, Glukose, Ketone, Bilirubin, Nitrat, Urobilinogen, pH 4 (sauer), pH 9 (basisch), Leukozyten (1,0 x 10^6 Zellen/mL), Zellfragmente, Vitamine, Mineralien, Acetaminophen, Aspirin und Ibuprofen. Alle wurden auf potenzielle

Testinterferenz bei Abwesenheit und Gegenwart von CT und GC beim geschätzten rRNA-Äquivalent von 1,0 CT IFU/Test (5 fg/Test) und 50 GC Zellen/Test (250 fg/Test) getestet. Die rRNA-Äquivalente wurden auf der Grundlage der Genomgröße und des geschätzten DNA:RNA-Verhältnisses/Zelle jedes Organismus berechnet.

Bei keiner der getesteten Substanzen wurde eine Interferenz beobachtet. Keine Amplifikationsinhibitoren wurden im APTIMA COMBO 2 Assay beobachtet.

Gewinnung

Escherichia coli und *Gardnerella vaginalis* (2,4 x 10^5 Zellen/Assay) und *Lactobacillus acidophilus*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides ureolyticus* und *Staphylococcus epidermis* (1,0 x 10^8 Zellen/Assay) wurden Proben hinzugefügt, die das rRNA-Äquivalent von ca. 1,0 CT IFU (5 fg) und 50 GC-Zellen (250 fg) enthielten. Durch diese Zusätze ergab sich keine Interferenz der Amplifikation und Nachweis des CT- oder GC-rRNA mit dem APTIMA COMBO 2 Assay.

Probenstabilitätsstudien

A. Endozervikale Abstrichproben

Daten zur Belegung der empfohlenen Versand- und Lagerbedingungen für endozervikale Abstrichproben wurden mit gepoolten negativen Abstrichproben erzeugt. Fünf gepoolte Proben wurden mit CT und GC bei Endkonzentrationen von jeweils 10 IFU und 100 CFU pro Reaktion gespikt. Die gespikten Proben wurden bei -70 °C, -20 °C, 4 °C und 30 °C gehalten. Die Proben wurden im Duplikat an den Tagen 0, 20, 35, 60 und 90 getestet. Alle Testbedingungen waren positiv für CT und GC an allen Zeitpunkten und bei allen Temperaturen.

B. Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap):

Die Daten zur Belegung der empfohlenen Versand- und Lagerbedingungen für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) wurden mit gepoolten negativen Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung erzeugt. Vier gepoolte Proben wurden mit CT und GC bei Endkonzentrationen von jeweils 10 IFU und 100 CFU pro Reaktion gespikt. Die Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung wurden 7 Tage lang bei 30 °C gehalten. Danach wurde 1,0 mL der Probe zu einem APTIMA-Transferröhrchen hinzugefügt. Die gespikten Proben wurden bei 4 °C, 10 °C und 30 °C gehalten. Die bei 4 °C und 10 °C gelagerten Proben wurden im Duplikat an den Tagen 0, 6, 13, 26, 30 und 36 getestet. Die bei 30 °C gelagerten Proben wurden an den Tagen 0, 5, 8, 14 und 17 getestet. Vier gespikte Pools mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung wurden den APTIMA Transferröhrchenhinzugefügt und 14 Tage bei 30 °C gehalten, bevor sie entweder bei -20 °C oder -70 °C gelagert wurden. Die -20 °C-Proben und die -70 °C-Proben wurden im Duplikat nach 0, 30, 60, 90 und 106 Lagerungstagen getestet. Alle Testbedingungen waren positiv für CT und GC zu allen Zeitpunkten und bei allen Temperaturen.

C. Vaginale Abstrichproben

Daten zur Belegung der empfohlenen Versand- und Lagerbedingungen für vaginale Abstrichproben wurden mit gepoolten negativen Abstrichproben erzeugt. Fünfzehn vaginale Abstrichproben-Pools wurden mit CT und GC bei Endkonzentrationen von jeweils 1,0 IFU und 50 CFU pro Reaktion gespikt. Die gespikten Proben wurden bei -70 °C, -20 °C, 4 °C und 30 °C gehalten. Die Proben wurden unter Einsatz eines Aliquots

an den Tagen 0, 20, 36, 73 und 114 getestet. Alle Testbedingungen waren positiv für CT und GC an allen Zeitpunkten und bei allen Temperaturen.

D. Urinproben

Die Daten zur Belegung der empfohlenen Versand- und Lagerbedingungen für Urinproben wurden mit zehn weiblichen und zehn männlichen negativen Urinproben erzeugt. Die Urinproben wurden mit CT und GC bei Endkonzentrationen von jeweils 10 IFU und 100 CFU pro Reaktion gespikt. Zwei Reihen von gespikten Urinproben wurden 24 Stunden bei 4 °C und 30 °C belassen, bevor sie dem Urintransportmedium (Urine Transport Media, UTM) hinzugegeben wurden. Die beiden Reihen von UTM-Proben wurden dann bei 4 °C und 30 °C gehalten und dreifach an den Tagen 0, 1, 5, 20 und 35 getestet. Alle Proben waren positiv für CT und GC, wenn die Urinproben vor der Hinzugabe des UTM bei 4 °C gehalten wurden. Wenn die Urinproben vor der Hinzugabe des UTM bei 30°C gehalten wurden, waren alle Proben positiv für CT und 95% der Proben waren positiv für GC an Tag 35. Dieselben Proben wurden nach 116 Lagerungstagen bei -20 °C und -70 °C getestet. Alle Proben waren unter den gleichen Lagerbedingungen positiv für CT und GC.

E. Zusätzliche Stabilitätsstudie mit (bei -20 °C) gefrorener Probe

Die Daten zur Belegung der empfohlenen Lagerbedingungen bei -20 °C für endozervikale, urethrale, vaginale, weibliche und männliche Urinproben sowie Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) wurden mit 90 Proben für jeden Typ mit negativem Ergebnis erzeugt, wobei 30 Proben mit CT und GC bei jeweils 1,0 IFU und 50 CFU pro Reaktion versetzt wurden, 30 Proben bei jeweils 0,1 IFU und 5 CFU pro Reaktion versetzt wurden sowie 30 Proben ohne Zusatz blieben. Alle Proben wurden bei -20 °C gelagert und nach 0, 200 und 400 Tagen getestet. Alle gespikten Proben erfüllten das Annahmekriterium von 95% Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen.

Klinische Probenübereinstimmung mit dem TIGRIS DTS System

Übereinstimmung mit dem TIGRIS DTS System

Die Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen des APTIMA COMBO 2 Assays, die mit dem vollautomatischen TIGRIS DTS System und den halbautomatischen DTS Systems erzeugt wurden, wurde anhand von Tests von Endozervix-Abstrichproben, männlichen urethralen Abstrichproben, männlichen und weiblichen Urinproben, Vaginalabstrichen und Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) beurteilt. Jede der klinischen Proben wurde einzeln mit dem APTIMA COMBO 2 Assay sowohl auf dem TIGRIS DTS System als auch den DTS Systems bei Gen-Probe getestet.

Studie zur Übereinstimmung der klinischen Proben - Endozervixabstrich, männliche urethrale Abstrichprobe, weibliche und männliche Urinproben

Probanden und Probandinnen, die eine Klinik für Geschlechtskrankheiten, dringende Behandlung, öffentliche Gesundheit und Familienplanung besuchten, wurden an sieben geographisch verschiedenen Prüfzentren mit geringer bis hoher CT- und GC-Prävalenz aufgenommen. Die Studie zur Übereinstimmung der klinischen Proben beurteilte die Übereinstimmung zwischen den beiden Systemen unter Einsatz von Abstrich- und Urinproben von 485 männlichen und 576 weiblichen Probanden. Unter den 1991 getesteten Proben gab es einen kleinen Prozentsatz von Proben, die zunächst ein ungültiges oder unbestimmtes CT- oder GC-Ergebnis auf dem TIGRIS DTS System (20, 1,0%) und auf den DTS Systems (14, 0,7%) aufwiesen. Bei den Wiederholungstests gab es zwei (2) klinische Proben mit unbestimmten GC- Ergebnissen auf dem TIGRIS DTS System, die nicht in den Äquivalenzberechnungen berücksichtigt wurden. Die prozentuale Gesamtübereinstimmung und die prozentuale positive und negative Übereinstimmung wurden berechnet. Die Proben, die widersprüchliche Ergebnisse zwischen den DTS Systems und dem TIGRIS DTS System ergaben, wurden in alternativen TMA-Amplifikationsassays für CT und GC getestet; hierbei handelte es sich um Nukleinsäure-Amplifikationsassays (NAATs), die auf CT- oder GC-rRNA-Sequenzen abzielen, die sich von den Targets im APTIMA COMBO 2 Assay unterscheiden. Wiederholungstests mit dem APTIMA COMBO 2 Assay auf den DTS Systems wurden auch bei Proben, die mit dem TIGRIS DTS System und den DTS Systems abweichende Ergebnisse erbrachten, durchgeführt.

Die Tabellen 16 und 17 zeigen die prozentuale Gesamtübereinstimmung für alle gepaarten Testergebnisse auf, die mit dem TIGRIS DTS System und den DTS Systems jeweils für Abstrich- und Urinproben erhalten wurden. Die Gesamtübereinstimmung lag bei 98,3% für Abstrichproben und 99,2% für Urinproben. Siehe Tabellen 5a und 9a für die Leistungsschätzwerte für den APTIMA COMBO 2 Assay für endozervikale Abstrichproben, männliche urethrale Abstrichproben sowie weibliche und männliche Urinproben, die auf den DTS Systems getestet wurden. Die klinischen Leistungsschätzwerte für das TIGRIS DTS System mit endozervikalen Abstrichproben, männlichen urethralen Abstrichproben sowie männlichen und weiblichen Urinproben würden angesichts der Übereinstimmungsergebnisse erwartungsgemäß ähnlich sein.

Studie zur Übereinstimmung der klinischen Proben - Vaginale Abstrichproben und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)

Weibliche Probanden, die eine Klinik für Geschlechtskrankheiten, öffentliche Gesundheit und Frauenheilkunde/Geburtshilfe aufsuchten, steuerten vaginale Abstrichproben und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) bei. Die vaginalen Abstrichproben wurden direkt an Gen-Probe zum Test transferiert. Die

Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) wurden vor dem Transfer in zwei Zytopathologielaboren bearbeitet. Bei Gen-Probe wurden die vaginalen Abstrichproben und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) zuerst mit dem APTIMA COMBO 2 Assay auf den DTS Systems gescreent. Proben mit endgültig ungültigen oder unbestimmten Ergebnissen auf den DTS-Systemen wurden nicht für weitere Tests auf dem TIGRIS DTS System ausgewählt. Mit dem APTIMA COMBO 2 Assay positiv getestete Proben sowie eine Untergruppe von mit dem APTIMA COMBO 2 Assay negativ getesteten Proben wurden für Vergleichstests auf dem TIGRIS DTS System ausgewählt. 170 vaginale Abstrichproben und 170 Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) von 181 weiblichen Probanden wurden auf beiden Systemen getestet. Die Mehrheit der Proben (110 vaginale Abstrichproben und 107 Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung [PreservCyt Solution liquid Pap]), die für Vergleichstests ausgewählt wurden, stammten von symptomatischen Frauen. Siebzehn (17) Arbeitslisten wurden begonnen; 13 (76,5%) waren gültig und 4 (23,5%) waren ungültig, weil das Gerät einen hohen Hintergrund im Luminometer erfasste. Das Gerät wies lockere Detect 1- und 2-Anschlussstücke auf, die es ermöglicht haben könnten, dass Luft in die Leitungen geriet oder dass falsche Mengen Detect-Reagenzien eingespritzt wurden. Diese Arbeitslisten waren bei Wiederholungstests gültig. Von den 340 getesteten Proben hatten keine anfänglich ungültige oder unbestimmte Testergebnisse auf dem TIGRIS DTS System.

Die Tabellen 18 und 19 zeigen die prozentuale Gesamtübereinstimmung für den CT- und GC-Nachweis für alle gepaarten Testergebnisse auf, die auf dem TIGRIS DTS System und den DTS Systems jeweils für vaginale Abstrichproben und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) erhalten wurden. Die Gesamtübereinstimmung betrug 98,2% für vaginale Abstrichproben und 98,2% für Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap). Die geschätzten Leistungsdaten für Tests von vaginalen Abstrichproben und Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) mit dem APTIMA COMBO 2 Assay auf den DTS Systems gehen aus den Tabellen 5b, 5c, 9b und 9c hervor. Die klinischen Leistungsschätzwerte für das TIGRIS DTS System mit vaginalen Abstrichproben und Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) würden angesichts der Übereinstimmungsergebnisse erwartungsgemäß ähnlich sein.

Studie zur Übereinstimmung des klinischen CT/GC-Panels - Endozervixabstriche, männliche urethrale Abstrichproben, weibliche und männliche Urinproben

Die Studie zur Übereinstimmung des klinischen CT/GC-Panels beurteilte die Äquivalenz zwischen den beiden Systemen unter Einsatz von 13 von Gen-Probe hergestellten klinischen CT/GC-Panels, die 0 bis 2500 einschlussbildende Einheiten (IFU)/mL CT und/oder 0 bis 125.000 koloniebildende Einheiten (CFU)/mL GC enthielten. Die klinischen CT/GC-Panels wurden aus Abstrich- und Urinproben hergestellt, die von 222 männlichen und 117 weiblichen Probanden entnommen wurden, die aufgrund von negativen Abstrich- und Urinprobenergebnissen mit dem APTIMA COMBO 2 Assay auf den DTS Systems für nicht infiziert befunden wurden. Jedes der 13 CT/GC-Panels bestand aus 5 Replikaten eines jeden Probentyps (endozervikale Abstrichprobe, männliche urethrale Abstrichprobe, weibliche Urinprobe, männliche Urinprobe) für insgesamt 20 Replikate pro Panel.

Tabelle 20 zeigt die prozentuale Übereinstimmung mit den erwarteten CT- und GC-Ergebnissen für das TIGRIS DTS System und für die DTS Systems für jedes der 13 CT/GC-Panels. Die Konzentrationen lagen im Bereich vom 10-Fachen unterhalb bis zum 1000-Fachen oberhalb der beanspruchten Analysegrenzwerte des APTIMA COMBO 2 Assays von 1 IFU/Assay für CT und 50 CFU/Assay für GC. Tabelle 20 zeigt auch die prozentuale Gesamtübereinstimmung (99,3%) zwischen den CT/GC-Panel-Ergebnissen vom TIGRIS DTS

System und von den DTS Systems. Die positive und negative Übereinstimmung für CT- bzw. GC-Panel-Ergebnisse geht aus Tabelle 21 bzw. 22 hervor. Für Abstrichproben- und Urin-Panels lagen die positiven Übereinstimmungen für CT jeweils bei 100% und 96,2% und für GC jeweils bei 100%. Für Abstrichproben- und Urin-Panels lagen die negativen Übereinstimmungen für CT jeweils bei 100% und 98,0% und für GC jeweils bei 100%. Drei der 5 weiblichen Urin-Panel-Replikate, die eine Logarithmenstufe unter der beanspruchten analytischen Sensitivität des APTIMA COMBO 2 Assays von 1 IFU/Assay für CT lagen, waren CT- auf dem TIGRIS DTS System. Eines der 5 weiblichen Urin-Panel-Replikate von einem separaten Panel war CT- auf den DTS Systems.

Tabelle 16: Studie zur Übereinstimmung der klinischen Proben: Ergebnisse mit Endozervixabstrichen und männlichen urethralen Abstrichproben[1]

TIGRIS DTS System	DTS-Systeme				Gesamt
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	**30**	0	0	0	30
CT+/GC-	0	**108**	0	2[5]	110
CT-/GC+	1[2]	0	**67**	0	68
CT-/GC-	0	12[3]	2[4]	**796**	810
Gesamt	31	120	69	798	1018
Prozentuale Übereinstimmung (95% V.I.)	96,8% (83,3-99,9)	90,0% (83,2-94,7)	97,1% (89,9-99,6)	99,7% (99,1-100)	nicht zutr
Prozentuale Gesamt-Übereinstimmung (95% V.I.): 98,3% (97,3-99,0)					

\+ bezeichnet positiv, - bezeichnet negativ, nicht zutr. = nicht zutreffend.

[1]Nicht dargestellte Daten: Zwei Proben zeigten sowohl mit dem TIGRIS DTS System als auch mit den DTS Systems ein unbestimmtes Ergebnis für CT/GC. Eine Probe war CT-/GC- auf dem TIGRIS DTS System, aber CT-/GC- unbestimmt auf den DTS Systems. Beim Wiederholungstest im APTIMA COMBO 2 Assay auf den DTS Systems war diese Probe CT-/GC-. Die Probe war auch GC- im alternativen TMA-Amplifikationsassay.

[2]1/1 war CT+/GC+ beim Wiederholungstest auf den DTS Systems und war CT+ im alternativen TMA-Amplifikationsassay.

[3]11/12 wurden erneut getestet. 11/11 waren CT-/GC- beim Wiederholungstest im APTIMA COMBO 2 Assay auf den DTS Systems. 9/11 waren CT- beim Wiederholungstest im alternativen TMA-Amplifikationsassay und 2/11 waren CT+.

[4]2/2 waren CT-/GC- beim Wiederholungstest im APTIMA COMBO 2 Assay auf den DTS Systems und waren GC- im alternativen TMA-Amplifikationsassay.

[5]2/2 waren CT-/GC- beim Wiederholungstest im APTIMA COMBO 2 Assay auf den DTS Systems und waren CT- im alternativen TMA-Amplifikationsassay.

Tabelle 17: Studie zur Übereinstimmung der klinischen Proben: Ergebnisse mit weiblichen und männlichen Urinproben

TIGRIS DTS System	DTS-Systeme				Gesamt
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	**32**	0	0	0	32
CT+/GC-	0	**100**	0	1[3]	101
CT-/GC+	0	0	**52**	0	52
CT-/GC-	0	8[1]	1[2]	**776**	785
Gesamt	32	108	53	777	970
Prozentuale Übereinstimmung (95% V.I.)	100% (89,1-100)	92,6% (85,9-96,7)	98,1% (89,9-100)	99,9% (99,3-100)	nicht zutr.
Prozentuale Gesamt-Übereinstimmung (95% V.I.): 99,2% (98,1-99,5)					

+ bezeichnet positiv,- bezeichnet negativ, nicht zutr. = nicht zutreffend.

[1] 7/8 waren CT-/GC- beim Wiederholungstest im APTIMA COMBO 2 Assay auf den DTS Systems und waren CT- im alternativen TMA-Amplifikationsassay.
1/8 war CT+/GC- beim Wiederholungstest im APTIMA COMBO 2 Assay auf den DTS Systems und war CT+ im alternativen TMA-Amplifikationsassay.

[2] 1/1 war CT-/GC- beim Wiederholungstest im APTIMA COMBO 2 Assay auf den DTS Systems und war GC- im alternativen TMA-Amplifikationsassay.

[3] 1/1 war CT-/GC- beim Wiederholungstest im APTIMA COMBO 2 Assay auf den DTS Systems und war CT+ im alternativen TMA-Amplifikationsassay.

Tabelle 18: Studie zur Übereinstimmung der klinischen Proben: Ergebnisse mit vaginalen Abstrichproben

TIGRIS DTS System	DTS-Systeme				Gesamt
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	**26**	0	0	0	26
CT+/GC-	0	44	0	2	46
CT-/GC+	0	0	**24**	0	24
CT-/GC-	0	0	1	73	74
Gesamt	26	44	25	75	170
Prozentuale Übereinstimmung (95% V.I.)	100% (86,8-100)	100% (92,0-100)	96,0% (79,6-99,9)	97,3% (90,7-99,7)	nicht zutr.
Prozentuale Gesamt-Übereinstimmung (95% V.I.): 98,2% (94,9-99,6)					

+ bezeichnet positiv, - bezeichnet negativ, nicht zutr. = nicht zutreffend.

Tabelle 19: Studie zur Übereinstimmung der klinischen Proben: Ergebnisse mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)

TIGRIS DTS System	DTS-Systeme				Gesamt
	CT+/GC+	CT+/GC-	CT-/GC+	CT-/GC-	
CT+/GC+	**26**	0	0	0	26
CT+/GC-	0	**44**	0	1	45
CT-/GC+	0	0	**24**	0	24
CT-/GC-	0	1	1	**73**	75
Gesamt	26	45	25	74	170
Prozentuale Übereinstimmung (95% V.I.)	100% (86,8-100)	97,8% (88,2-99,9)	96,0% (79,6-99,9)	98,6% (92,7-100)	nicht zutr.
Prozentuale Gesamt-Übereinstimmung (95% V.I.): 98,2% (94,9-99,6)					

+ bezeichnet positiv, - bezeichnet negativ, nicht zutr. = nicht zutreffend.

Tabelle 20: Studie zur Übereinstimmung des klinischen CT/GC-Panels: Übereinstimmung mit erwarteten CT- und GC-Ergebnissen für endozervikale Abstrichproben, männliche urethrale Abstrichproben sowie weibliche und männliche Urin-Panels

Panelelement CT/GC	Konzentration der Panelproben[1]		Replikate	CT		GC	
	CT IFU/mL	GC CFU/mL		TIGRIS % Übereinst.	DTS % Übereinst.	TIGRIS % Übereinst.	DTS % Übereinst.
Niedrig/niedrig	2,5	125	20	100	100	100	100
Niedrig/hoch	2,5	125.000	20	100	95[3]	100	100
Hoch/niedrig	2500	125	20	100	100	100	100
Hoch/hoch	2500	125.000	20	100	100	100	100
Sehr niedrig/neg.	0,25[2]	0	20	85[4]	100	100	100
Niedrig/neg.	2,5	0	20	100	100	100	100
Mittel/neg.	25	0	20	100	100	100	100
Hoch/neg.	2500	0	20	100	100	100	100
Neg./sehr niedrig	0	12,5	20	100	100	100	100
Neg./niedrig	0	125	20	100	100	100	100
Neg./mittel	0	1250	19	100	100	100	100
Neg./hoch	0	125.000	20	100	100	100	100
Neg./neg.	0	0	20	100	100	100	100
Prozentuale Gesamtübereinstimmung zwischen TIGRIS und DTS (95% V.I.): 99,3% (98,3-99,8)							

IFU = einschlussbildende Einheiten (Inclusion Forming Units), CFU = koloniebildende Einheiten (Colony Forming Units), TIGRIS %Übereinst. = Übereinstimmung zwischen TIGRIS DTS System und erwarteten Ergebnissen, DTS %Übereinst. = Übereinstimmung zwischen DTS Systems und erwarteten Ergebnissen.

[1]Ein Entnahmeröhrchen enthält ca. 2,9 mL Transportmedium für Abstrichproben und 4,0 mL einer Transportmedium/Urin-Mischung für Urinproben.

[2]Die CT-Konzentration in dieser klinischen CT/GC-Panelprobe liegt eine Logarithmenstufe unter der beanspruchten analytischen Sensitivität für den APTIMA COMBO 2 Assay von 1 IFU/Assay (7,25 IFU/Abstrich, 5 IFU/mL Urin).

[3]Eines von 5 weiblichen Urin-Panel-Replikaten war CT- auf den DTS Systems.

[4]Drei von 5 weiblichen Urin-Panel-Replikaten waren CT- auf dem TIGRIS DTS System.

Tabelle 21: Studie zur Übereinstimmung des klinischen CT/GC-Panels: CT-Ergebnisse für die Panels mit Endozervixabstrichen, männlichen urethralen Abstrichproben sowie weiblichen und männlichen Urinproben

Probe	N	DTS+ TIGRIS+ n	DTS+ TIGRIS- n	DTS- TIGRIS+ n	DTS- TIGRIS- n	Positive % Übereinstimmung (95% V.I.)	Negative % Übereinstimmung (95% V.I.)
Abstrich	129	80	0	0	49	100 (95,5-100)	100 (92,7-100)
Urin	130	76	3[1]	1[2]	50	96,2 (89,3-99,2)	98,0 (89,6-100)

+ bezeichnet positiv, - bezeichnet negativ, V.I. = Vertrauensintervall.

[1] Drei der 5 weiblichen Urin-Panel-Replikate, die eine Logarithmenstufe unter der beanspruchten analytischen Sensitivität des APTIMA COMBO 2 Assays von 1 IFU/Test für CT lagen, waren CT- auf dem TIGRIS DTS System.

[2] Eines von 5 weiblichen Urin-Panel-Replikaten war CT- auf den DTS Systems.

Tabelle 22: Studie zur Übereinstimmung des klinischen CT/GC-Panels: GC-Ergebnisse für die Panels mit endozervikalen und männlichen urethralen Abstrichproben sowie Urin von Männern und Frauen

Probe	N	DTS+ TIGRIS+ n	DTS+ TIGRIS- n	DTS- TIGRIS+ n	DTS- TIGRIS- n	Positive % Übereinstimmung (95% V.I.)	Negative % Übereinstimmung (95% V.I.)
Abstrich	129	79	0	0	50	100 (95,4-100)	100 (92,9-100)
Urin	130	80	0	0	50	100 (95,5-100)	100 (92,9-100)

+ bezeichnet positiv, - bezeichnet negativ, V.I. = Vertrauensintervall, TIGRIS = TIGRIS DTS System.

Präzisionsstudie

Die Präzision (d. h. Reproduzierbarkeit) des TIGRIS DTS Systems wurde an zwei externen Prüfzentren und bei Gen-Probe beurteilt. Die Präzision des APTIMA COMBO 2 Assays wurde über drei TIGRIS DTS Systeme, zwei Prüfzentren, zwei Kitchargen des APTIMA COMBO 2 Assays und vier Bediener beurteilt. Tabelle 23 stellt die RLU-Präzisionsdaten nach Mittelwert, Standardabweichung, Variationskoeffizient (VK) und prozentualer Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen für die Berechnung der Variabilität zwischen Prüfzentren, zwischen Bedienern, zwischen Chargen, zwischen Läufen sowie innerhalb des Laufs dar.

Am externen Testzentrum führten zwei Bediener jeweils drei gültige Arbeitslisten (d. h. Durchläufe) pro Kitcharge des APTIMA COMBO 2 Assays auf einem TIGRIS DTS System aus, was insgesamt jeweils 6 vollständige Arbeitslisten ergab. Bei Gen-Probe führten zwei Bediener jeweils drei Arbeitslisten pro Kitcharge des APTIMA COMBO 2 Assays auf zwei TIGRIS DTS Systemen aus, d.h. sie führten jeweils insgesamt 12 Arbeitslisten durch. Es wurden somit insgesamt 36 Arbeitslisten durchgeführt. Jede Arbeitsliste bestand aus sechs identischen 12-Element-Präzisionspanels mit 0 bis 2000 fg/Assay CT rRNA und/oder 0 bis 2433 fg/Assay GC-rRNA. Jede Arbeitsliste bestand aus sechs identischen 12-Element-Präzisionspanels mit 0 bis 2000 fg/Assay CT-rRNA und/oder 0 bis 5.000 fg/Assay GC-rRNA. Panelproben, die CT und GC enthielten, wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt: niedrige (5 oder 100 fg/Assay), mittlere (1000 fg/Assay) oder hohe (≥2000 fg/Assay) CT-Konzentration sowie niedrige (≤250 fg/Assay), mittlere (ca. 2400 fg/Assay) oder hohe (5000 fg/Assay) GC-Konzentration. Die Reproduzierbarkeit wurde mit einem gespikten Tupfertransportmedium mit rRNA ermittelt. Die Reproduzierbarkeit von Tests von Abstrich- und Urinproben mit Zielorganismen wurde nicht ermittelt. Die Präzision wurde nach den NCCLS Guidelines (NCCLS-Dokument EP5-A, 22) geschätzt.

Tabelle 23: Präzisionsdaten mit TIGRIS DTS System

Konz.			RLU Mittel-wert (x1000)	% Über-einst.	Laufintern		Zwischen Prüfzentren		Zwischen Chargen		Zwischen Bedienern		Zwischen Läufen	
CT	GC	N			SA (RLU x1000)	VK (%)	SA (RLU x1000)	VK (%)	SA (RLU x1000)	VK (%)	SA (RLU x1000)	VK (%)	SA (RLU x1000)	VK (%)
Neg.	Neg.	647	4	100	1,25	26,2	0,66	13,9	0,05	1,0	0,08	1,7	0,30	6,4
Neg.	Hoch	215	1216	100	28,5	2,3	61,2	5,0	10,0	0,8	0	0	17,1	1,4
Hoch	Neg.	216	1266	100	38,8	3,0	0	0	93,1	7,3	40,8	3,2	40,4	3,1
Hoch	Hoch	210	2445	100	54,2	2,2	40,0	1,6	110,3	4,5	28,4	1,1	52,3	2,1
Neg.	Niedrig[1]	217	1132	100	30,3	2,6	61,0	5,3	0	0,0	20,7	1,8	18,5	1,6
Niedrig[1]	Neg.	214	1053	100	72,8	6,9	1,5	0,1	73,8	7,0	28,5	2,7	26,9	2,5
Mittel	Mittel	214	2429	100	48,8	2,0	40,0	1,6	101,1	4,1	0	0	52,9	2,1
Niedrig[1]	Niedrig[1]	216	2112	99,5	112,3	5,3	84,1	3,9	33,2	1,5	34,2	1,6	52,9	2,5
Niedrig[1]	Hoch	216	2282	100	77,3	3,3	97,8	4,2	59,3	2,6	0	0	41,7	1,8
Hoch	Niedrig[1]	215	2318	100	61,1	2,6	50,7	2,1	86,2	3,7	4,6	0,2	42,4	1,8

SA = Standardabweichung, VK(%) = prozentualer Variationskoeffizient, % Übereinst. = prozentuale Übereinstimmung, Konz. = Konzentration.

Hinweis: Die Variabilität von einigen Faktoren kann numerisch negativ sein. Das kann auftreten, wenn die durch diese Faktoren bedingte Variabilität sehr klein ist. In diesem Fall wird die mit Standardabweichung und % VK gemessene Variabilität auf 0 gesetzt. Siehe die NCCLS Approved Guidelines EP5-A (22).

[1]Niedrige Panelproben wurden bei den beanspruchten analytischen Sensitivitäten des Assays versetzt (5 fg CT -rRNA/Assay, 250 fg GC -rRNA/Assays bzw. beide für die doppelt positive Panelprobe). Für CT ist das getestete Target-Level das Äquivalent von ca. 36 fg/Abstrichprobe und 25 fg/mL Urin. Für GC entspricht der getestete Target-Spiegel ca. 1800 fg/Abstrichprobe und 1250 fg/mL Urin. Auf der Grundlage der Genomgröße und des geschätzten DNA:RNA-Verhältnisses/Zelle jedes Organismus ist 5 fg das Äquivalent von 1 IFU CT und 250 fg das Äquivalent von 50 Zellen GC.

Analytische Leistung des Assays auf dem TIGRIS DTS System

Siehe *Analytische Leistung des PANTHER Systems* für die für das PANTHER System spezifische analytische Leistung.

Äquivalenzstudie zur analytischen Sensitivität

Verdünnungen von drei CT-Serovaren (E, F, G), die mit Urogenitalkrankheiten assoziiert sind, wurden auf drei TIGRIS DTS System-Geräten und parallel dazu auf den DTS Systems getestet. Die CT-Serovaren wurden in Tupfertransportmedien und einem Pool von bearbeiteten Urinproben verdünnt. Die Konzentrationen lagen im Bereich von 3 einschlussbildenden Einheiten (Inclusion Forming Units, IFU) pro Test bis 0,1 IFU pro Test, was ein log unter der beanspruchten analytischen Sensitivität für den Test von einer IFU pro Test ist (7,25 IFU/Abstrichprobe, 5 IFU/mL Urin). Die prozentuale Positivität zwischen dem TIGRIS DTS System und den DTS Systems entsprach einem 95%-Vertrauensbereich für alle drei Serovaren bis hinunter zum beanspruchten analytischen Spiegel. Die Verdünnungen unterhalb dieses Levels zeigten ebenfalls positive Ergebnisse auf beiden Plattformen. Insgesamt wurde eine vergleichbare Sensitivität auf einer Nachweisstufe von einer IFU pro Assay zwischen dem TIGRIS DTS System und den DTS Systems nachgewiesen.

Ein Sensitivitätspanel im Vaginalabstrichproben-Pool und ein Sensitivitätspanel im nachbearbeiteten Pool der Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) wurden mit CT 5 fg rRNA hergestellt und 60 Replikate wurden auf dem TIGRIS DTS System getestet. Die prozentuale Positivität (95% V.I.) auf dem TIGRIS DTS System betrug 100% (95,1 – 100) für vaginale Abstrichproben und 100% (95,1 – 100) für nachbearbeitete Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap).

Verdünnungen von drei klinischen GC-Isolaten wurden auf drei TIGRIS DTS Systemen und parallel dazu auf den DTS Systems getestet. Die GC-Isolate wurden in Tupfertransport-medien und einem Pool von bearbeiteten Urinproben verdünnt. Die Konzentrationen lagen im Bereich von 150 Zellen pro Test bis 5 Zellen pro Test, was einen log unterhalb der beanspruchten analytischen Sensitivität für den Test mit 50 Zellen/Test (362 Zellen/ Abstrichprobe, 250 Zellen/mL Urin) ist. Die prozentuale Positivität zwischen dem TIGRIS DTS System und den DTS Systems entsprach einem 95%-Vertrauensbereich für alle drei Isolate bis hinunter zum beanspruchten analytischen Spiegel. Die Verdünnungen unterhalb dieses Levels zeigten ebenfalls positive Ergebnisse auf beiden Plattformen. Insgesamt wurde eine vergleichbare Sensitivität auf einer Nachweisstufe von 50 Zellen pro Assay zwischen dem TIGRIS DTS System und den DTS Systems nachgewiesen.

Ein Sensitivitätspanel im Vaginalabstrichproben-Pool und ein Sensitivitätspanel im nachbearbeiteten Pool der Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) wurden mit GC 250 fg rRNA hergestellt und 60 Replikate wurden auf dem TIGRIS DTS System getestet. Die prozentuale Positivität (95% V.I.) auf dem TIGRIS DTS System betrug 100% (95,1 – 100) für vaginale Abstrichproben und 100% (95,1 – 100) für nachbearbeitete Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap).

Studie mit einem mit CT/GC-rRNA gespikten klinischen Panel – Vaginalabstrichproben und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)

Die CT/GC-rRNA-gespikte klinische Panelstudie beurteilte die Übereinstimmung zwischen den beiden Systemen unter Verwendung von zwei von Gen-Probe hergestellten klinischen CT/GC-Panels, die mit 0 bis 5000 fg rRNA/Test CT und/oder 0 bis 250.000 fg rRNA/Test GC gespikt wurden. Die klinischen CT/GC-Panels wurden aus Vaginalabstrichproben und

Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) hergestellt, die von 309 weiblichen Probandinnen entnommen wurden, deren Proben beim Test bei Gen-Probe negative Ergebnisse mit dem APTIMA COMBO 2 Assay auf den DTS Systems hatten. Die negativen Proben wurden nach Probentyp gepoolt, entweder mit CT- und/oder GC-rRNA gespikt oder nicht und als Replikate einer jeden Panelprobe aliquotiert. Replikate der einzelnen 13 Panelproben mit unterschiedlichen gespikten rRNA-Konzentrationen wurden kombiniert, um ein klinisches Panel für jeden Probentyp zu erstellen. Jedes Panel enthielt insgesamt 132 Replikate.

Ein Vaginalabstrichproben-Replikat der Panelprobe mit sehr niedriger CT-Konzentration (0,05 fg rRNA/Test) hatte ein unbestimmtes CT-Ergebnis auf den DTS-Systemen.

Tabelle 24 zeigt die prozentuale Übereinstimmung für jede rRNA-Konzentration in den Panels für die vaginale Abstrichproben und Papanicolaou-Abstriche in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap), jeweils mit den erwarteten CT- und GC-Ergebnissen für das TIGRIS DTS System und für die DTS Systems. Die Konzentrationen lagen im Bereich von 1 log unterhalb bis 3 log oberhalb des 5 fg rRNA/Test für CT und 250 fg rRNA/Test für GC. Tabelle 24 zeigt auch die prozentuale Gesamtübereinstimmung (99,2% für das Panel mit Vaginalabstrichproben und 100% für das Panel mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung [PreservCyt Solution liquid Pap]).

Tabelle 24: Studie zur Übereinstimmung der CT/GC-rRNA-gespikten klinischen Panels: Übereinstimmung mit erwarteten CT- und GC Ergebnissen für das Panel mit Vaginalabstrichproben und das Panel mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)

Panelelement CT/GC	Konzentration (fg rRNA/Test)		Replikate	Vaginalabstrichproben-Panel				Panel mit Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution Liquid Pap)			
				CT		GC		CT		GC	
	CT	GC		TIGRIS % Übereinst.	DTS % Übereinst.	TIGRIS % Übereinst.	DTS % Übereinst.	TIGRIS % Übereinst.	DTS % Übereinst.	TIGRIS % Übereinst.	DTS % Übereinst.
Niedrig/niedrig	5	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Niedrig/hoch	5	250.000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Hoch/niedrig	5000	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Hoch/hoch	5000	250.000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Sehr niedrig/ neg.	0,5	0	10	100	88,9[1]	100	100	100	100	100	100
Niedrig/neg.	5	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Mittel/neg.	50	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Hoch/neg.	5000	0	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./sehr niedrig	0	25	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./niedrig	0	250	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./mittel	0	2500	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./hoch	0	250.000	10	100	100	100	100	100	100	100	100
Neg./neg.	0	0	12	100	100	100	100	100	100	100	100
				Prozentuale Gesamtübereinstimmung zwischen TIGRIS und DTS (95% V.I.): 99,2% (95,8–100)				Prozentuale Gesamtübereinstimmung zwischen TIGRIS und DTS (95% V.I.): 100% (97,2–100)			

DTS % Übereinst. = Übereinstimmung zwischen DTS Systemen und erwarteten Ergebnissen, TIGRIS % Übereinst. = Übereinstimmung zwischen TIGRIS DTS System und erwarteten Ergebnissen.

[1] 1/10 Replikate hatte unbestimmte CT-Ergebnisse auf den DTS Systems und wurde aus dieser Analyse ausgeschlossen. 8/9 stimmten mit den erwarteten Ergebnissen überein. 1/9 waren CT- auf den DTS-Systemen. Die CT-Konzentraton dieser Panelprobe ist 1 log unter 5 fg rRNA/Test.

Äquivalenzstudie zur analytischen Spezifität

Für einen Nukleinsäure-Amplifikationsassay wird die analytische Spezifität hinsichtlich einzelner Organismen zum Großteil durch die Chemie des Assays (z. B. Oligonukleodidsequenzen) anstatt durch die Plattform bestimmt. Weil die Reagenzien für den APTIMA COMBO 2 Assay identisch für das TIGRIS DTS System und die DTS Systems sind, wurden die analytischen Spezifitätsversuche auf dem TIGRIS DTS System so konzipiert, dass sie sich auf die Kulturisolate, die die größte Herausforderung darstellen, konzentrieren. Diese Organismen umfassten diejenigen, die bekanntermaßen in anderen Amplifikationsassays eine Kreuzreaktion zeigen. Vierundzwanzig (24) Kulturisolate wurden aus dem Panel der Organismen in Tabelle 15 ausgewählt, darunter 3 Organismen, die am nächsten mit CT verwandt sind, und 17 Organismen, die am nächsten mit GC verwandt sind. Alle getesteten Organismen produzierten negative Ergebnisse auf dem TIGRIS DTS System.

Äquivalenzstudie zu interferierenden Substanzen

Blut, das häufig in Urogenitalproben vorgefunden wird, kann in manchen Amplifikationsassays interferierend wirken. Vollblut wurde verwendet, um das Ausmaß der Blutinterferenz auf dem TIGRIS DTS System und die Äquivalenz zwischen dem TIGRIS DTS System und den DTS-Systemen hinsichtlich dieser potenziell interferierenden Substanz zu bestimmen. Frisches Blut wurde Pools der klinischen Abstrichproben, vaginalen Abstrichproben, nachbearbeiteten Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und Urinproben hinzugesetzt. Dann wurden sie auf potenzielle Testinterferenz in Abwesenheit und Gegenwart von CT- und GC-Target getestet. Das geschätzte rRNA-Äquivalent von einer CT IFU/Assay (5 fg/Assay) und 50 GC Zellen/Assay (250 fg/Assay) wurden verwendet, da diese die analytische Sensitivität des Assays darstellen. Die rRNA-Äquivalente wurden auf der Grundlage der Genomgröße und des geschätzten DNA:RNA-Verhältnisses/Zelle jedes Organismus berechnet. Die Proben wurden auf zwei TIGRIS DTS Systemen getestet. Alle Proben, die Target-Nukleinsäuren enthielten, waren positiv, als sie bei einem Gehalt von 10% (Vol.-%) Blut in Abstrichproben, Vaginalabstrichproben, nachbearbeiteten Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und bei einem Gehalt von 30% (Vol.-%) Blut in Urinproben getestet wurden. Alle Proben, die kein Target enthielten, wurden korrekt als negativ für CT und GC identifiziert. Diese Ergebnisse sind identisch mit denen, die für die DTS-Systeme aufgezeigt wurden, wenn die Proben mit den gleichen Blutmengen gespikt wurden.

Blut, das Abstrichproben, Vaginalabstrichproben, nachbearbeiteten Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und Urinproben in viel größeren Mengen hinzugesetzt wurde, als sie bei der normalen Probenentnahme erwartet würden, zeigte keine interferierende Wirkung auf die Ergebnisse mit dem TIGRIS DTS System.

Verschleppungsstudien für das TIGRIS DTS System

Um nachzuweisen, dass das TIGRIS DTS System das Risiko falsch positiver Ergebnisse infolge von Verschleppungskontamination auf ein Mindestmaß beschränkt, wurde eine Analysestudie über mehrere Tage mit gespikten Panels auf drei TIGRIS DTS Systemen durchgeführt. Die Studie verwendete 20% High-Target-GC-Proben, die 1,0 x10^9 Zellen/Reaktion enthielten und die im Zufallsverfahren unter 80% negativen Proben, die Tupfertransportmedium enthielten, verteilt wurden. Im Verlauf der Studie wurden 1372 High-Target-Proben und 5516 negative Proben auf den drei TIGRIS DTS Systemen getestet. Die Gesamtverschleppungsrate, einschließlich falsch positive und unbestimmte Ergebnisse, lag im Durchschnitt bei 0,3% (18/5491). Insgesamt 25 negative Proben wurden als ungültig berichtet und aus der Berechnung ausgeschlossen. Eine separate Analyse wurde an einer Teilmenge der Studienpopulation durchgeführt, die aus den negativen Proben bestand, die

sich unmittelbar an ein High-Target-positives Ergebnis anschlossen. Die Verschleppungsrate für diese Teilmenge der Population, einschließlich falsch positive und unbestimmte Ergebnisse, lag im Durchschnitt bei 1,1% (12/1097). Für falsch Positive in dieser Teilmenge lag die Verschleppungsrate im Bereich von 0% bis 1,1% auf den drei TIGRIS DTS Systemen. Für Unbestimmte in dieser Teilmenge lag die Verschleppungsrate im Bereich von 0% bis 0,9% aud den drei TIGRIS DTS Systemen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Verschleppung auf dem TIGRIS DTS System auf ein Mindestmaß beschränkt ist.

Analytische Leistung des PANTHER Systems

Übereinstimmungsstudie mit einem gespikten klinischen Panel

Einzelne negative Urinproben wurden mit CT-Serovar G, GC oder einer Kombination aus CT und GC gespikt, sodass sich ein Panel mit 120 CT-positiven, 120 GC-positiven und 120 für beide Erreger positiven Panelproben ergab. Die CT-positiven Panelproben wurden mit Organismen in den Konzentrationen 0,25 IFU/mL, 2,5 IFU/mL oder 25 IFU/mL (0,5 fg/Assay, 5 fg/Assay oder 50 fg/Assay) gespikt. Die GC-positiven Panelproben wurden mit Organismen in den Konzentrationen 12,5 CFU/mL, 125 CFU/mL oder 1250 CFU/mL (25 fg/Assay, 250 fg/Assay oder 2500 fg/Assay) gespikt. Die für beide Erreger positiven Panelproben wurden mit Organismen in den folgenden Konzentrationen gespikt: CT bei 2,5 IFU/mL (5 fg/Assay) und GC bei 2.500.000 CFU/mL (5.000.000 fg/Assay) oder CT bei 25 IFU/mL (50 fg/Assay) und GC bei 1250 CFU/mL (2500 fg/Assay) oder CT bei 25.000 IFU/mL (50.000 fg/Assay) und GC bei 125 CFU/mL (250 fg/Assay) oder CT bei 2,5 IFU/mL (5 fg/Assay) und GC bei 125 CFU/mL (250 fg/Assay). Darüber hinaus wurden 120 CT- und GC-negative Urinproben entnommen. Die positiven und negativen Panels wurden auf drei PANTHER Systemen und drei TIGRIS DTS Systemen getestet. Die positive prozentuale Übereinstimmung zwischen dem PANTHER System und dem TIGRIS DTS System betrug 100% mit einem unteren 95%-Vertrauensintervall von 99,5 für CT und GC. Die negative prozentuale Übereinstimmung zwischen dem PANTHER System und dem TIGRIS DTS System betrug 99,9% mit einem unteren 95%-Vertrauensintervall von 99,5. Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 25 zusammengefasst.

Tabelle 25: Übereinstimmungsstudie mit einem gespikten klinischen Panel: Übereinstimmung mit erwarteten CT- und GC-Ergebnissen

Panelelement	Konzentration (IFU oder CFU/mL)		Konzentration (fg/Assay)		Replikate	CT		GC	
	CT	GC	CT	GC		TIGRIS % Übereinst.	PANTHER % Übereinst.	TIGRIS % Übereinst.	PANTHER % Übereinst.
CT/GC-Panels[1,2]									
Niedrig/niedrig	2,5	125	5	250	90	100	100	100	100
Mittel/mittel	25	1250	50	2500	90	100	100	100	100
Niedrig/hoch	2,5	2.500.000	5	5.000.000	90	100	100	100	100
Hoch/niedrig	25.000	125	50.000	250	90	100	100	100	100
GC-Panels[2,3]									
Neg./sehr niedrig	0	12,5	0	25	117*	100	100	100	100
Neg./niedrig	0	125	0	250	120	100	100	100	100
Neg./mittel	0	1250	0	2500	120	100	99.2	100	100
CT-Panels[1,3]									
Sehr niedrig/neg.	0,25	0	0,5	0	120	100	100	100	100
Niedrig/neg.	2,5	0	5	0	120	100	100	100	100
Mittel/neg.	25	0	50	0	120	100	100	100	100
Negative Panels[3]									
Neg./neg.	0	0	0	0	360	100	100	99.7	99.7

*Eine Panelprobe wurde unsachgemäß hergestellt und von der Analyse ausgeschlossen.

[1]CT-positive prozentuale Gesamt-Übereinstimmung zwischen TIGRIS DTS System und PANTHER System (95% VI): 100% (99,5–100).

[2]GC-positive prozentuale Gesamt-Übereinstimmung zwischen TIGRIS DTS System und PANTHER System (95% VI): 100% (99,5–100).

[3]Negative prozentuale Gesamt-Übereinstimmung zwischen TIGRIS DTS System und PANTHER System (95% VI): 99,9% (99,5–100).

Studie zur analytischen Spezifität

Die analytische Sensitivität des APTIMA COMBO 2 Assays wurde mithilfe von drei Matrices aus repräsentativen Proben geprüft. Dabei handelte es sich um mit Urintransportmedium (UTM) bearbeiteten Urin, mit Tupfertransportmedium (STM) verdünnte PreservCyt-Lösung sowie STM. Pools dieser drei Matrices wurden mit CT- und GC-rRNA bei den folgenden Konzentrationen (RNA-Äquivalenten) gespikt: 0,5 fg/Assay, 5 fg/Assay und 50 fg/Assay (rRNA-äquivalent zu 0,25 IFU/mL, 2,5 IFU/mL oder 25 IFU/mL) für CT oder 25 fg/Assay, 250 fg/Assay oder 2500 fg/Assay für GC (rRNA-äquivalent zu 12,5 CFU/mL, 125 CFU/mL oder 1250 CFU/mL). Die rRNA-Äquivalente wurden auf der Grundlage der Genomgröße und des geschätzten DNA:RNA-Verhältnisses/Zelle jedes Organismus berechnet. Diese Panels wurden auf drei PANTHER Systemen unter Verwendung von drei Reagenzienchargen in 96 Replikaten getestet. Die Übereinstimmung mit dem erwarteten Ergebnis wurde berechnet. Die Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen betrug 100% (95% V.I. 96,1–100%) für alle Urin-Panels, 100% (95% V.I. 96,0–100%) für alle PreservCyt-Lösung-Panels und 100% (95% V.I. 96,1–100%) für alle STM-Panels. Die analytische Sensitivität für den Assay beträgt 2,5 IFU/mL für CT und 125 CFU/mL für GC.

Reproduzierbarkeitsstudie

Die Präzision des APTIMA COMBO 2 Assays wurde über drei PANTHER Systeme, drei Kitchargen des APTIMA COMBO 2 Assays und einen Zeitraum von 24 Tagen hinweg beurteilt. Die Panels wurden hergestellt, indem STM bei den in Tabelle 26 gezeigten Konzentrationen mit CT- und/oder GC-rRNA versetzt wurde. Die Bediener führten zwei Durchläufe pro Tag durch, wobei jede Panelprobe in zwei Replikaten pro Durchlauf analysiert wurde. Die Übereinstimmung mit dem erwarteten Ergebnis wurde berechnet und die Präzision wurde gemäß den NCCLS Guidelines EP5-A2 (24) geschätzt. Die Gesamtzahl der Replikate für jedes Panel betrug 96. Tabelle 26 stellt die RLU-Präzisionsdaten nach Mittelwert, Standardabweichung, Variationskoeffizient (VK) und prozentualer Übereinstimmung mit den erwarteten Ergebnissen für die Berechnung der Variabilität zwischen Geräten, zwischen Chargen, zwischen Läufen, innerhalb des Laufs sowie insgesamt dar.

Tabelle 26: PANTHER System Präzision für den APTIMA COMBO 2 Assay

Matrix	CT (IFU/mL)	GC (CFU/mL)	N*	RLU-Mittelwert (x1000)	% Übereinst.	Zwischen Geräten		Zwischen Chargen		Zwischen Läufen		Laufintern		Gesamt	
						SA (x1000)	VK (%)	SA (x1000)	VK (%)	SA (x1000)	VK (%)	SA (x1000)	VK (%)	SA (x1000)	VK (%)
STM	0	0	96	6	100	0,06	1	0,88	13,5	0	0	1,02	15,7	1,3	20,1
	0,25	0	95	1226	100	70,03	5,7	20,03	1,6	8,43	0,7	47,05	3,8	87,1	7,1
	2,5	0	96	1249	100	77,97	6,2	6,11	0,5	0	0	32,87	2,6	84,8	6,8
	25	0	95	1268	100	72,85	5,7	15,3	1,2	0	0	39,58	3,1	84,3	6,6
	0	12,5	96	1081	100	18,44	1,7	28,59	2,6	0	0	26,68	2,5	43,2	4
	0	125	96	1266	100	29,81	2,4	0	0	8,86	0,7	27,58	2,2	41,6	3,3
	0	1250	96	1309	100	29,41	2,2	0	0	9,83	0,8	31,83	2,4	44,4	3,4
	2,5	125	96	2456	100	86,58	3,5	0	0	0	0	52,99	2,2	101,5	4,1
	2,5	2500	96	2509	100	73,13	2,9	0	0	19,8	0,8	46,77	1,9	89	3,5
	1000	2500	96	2496	100	31,72	1,3	6,14	0,2	0	0	193,66	7,8	196,3	7,9
	1000	125	96	2471	100	83,63	3,4	9,36	0,4	0	0	52,35	2,1	99,1	4
Urin	0	0	94	6	100	0,2	3,2	0,66	10,8	0,36	5,9	1	16,3	1,3	21,2
	0,25	0	95	863	100	70,73	8,2	165,65	19,2	47,97	5,6	132,27	15,3	228,6	26,5
	2,5	0	95	1129	100	56,02	5	89,56	7,9	8,56	0,8	74,19	6,6	129,4	11,5
	25	0	96	1246	100	60,45	4,9	13,97	1,1	13,36	1,1	43,03	3,5	76,7	6,2
	0	12,5	96	1016	100	18,83	1,9	31,81	3,1	7,88	0,8	49,53	4,9	62,3	6,1
	0	125	96	1209	100	49,32	4,1	23,5	1,9	1,68	0,1	40,28	3,3	67,9	5,6
	0	1250	96	1252	100	53,01	4,2	40,34	3,2	7,72	0,6	40,23	3,2	78,2	6,2
	2,5	125	95	2290	100	73,92	3,2	40,88	1,8	10,43	0,5	56,12	2,5	101,9	4,4
PreservCyt	0	0	96	7	100	0	0	0,8	11,7	0	0	1,54	22,4	1,7	24,7
	0,25	0	96	1113	100	92,29	8,3	30,08	2,7	0	0	63,57	5,7	116	10,4
	2,5	0	96	1194	100	62,54	5,2	24,83	2,1	0	0	47,01	3,9	82,1	6,9
	25	0	95	1222	100	65,14	5,3	26,36	2,2	14,67	1,2	34,97	2,9	79,8	6,5
	0	12,5	93	994	100	33,28	3,3	36,92	3,7	15,97	1,6	26,15	2,6	58,4	5,9
	0	125	95	1189	100	40,1	3,4	4,45	0,4	10,87	0,9	21,44	1,8	47	4
	0	1250	95	1239	100	37,69	3	7,47	0,6	13,61	1,1	18,04	1,5	44,6	3,6
	2,5	125	95	2333	100	99,68	4,3	35,27	1,5	12,61	0,5	48,86	2,1	117,2	5

Hinweis: Die Variabilität von einigen Faktoren kann numerisch negativ sein. Das kann auftreten, wenn die durch diese Faktoren bedingte Variabilität sehr klein ist. In diesem Fall gilt SA = 0 und VK = 0%.

* Gesamtzahl der Replikate für jedes Panel = 96. In ausgewählten Durchläufen wurden einzelne ungültige Replikate nicht erneut getestet.

Analytische Spezifität

Die analytische Spezifität wurde nicht auf dem PANTHER System geprüft. Siehe die *Äquivalenzstudie zur analytischen Spezifität* im Abschnitt *Analytische Leistung des Assays auf dem TIGRIS DTS System*.

Äquivalenzstudie zu interferierenden Substanzen

Blut, das häufig in Urogenitalproben vorgefunden wird, kann in manchen Amplifikationstests interferierend wirken. Vollblut wurde verwendet, um das Ausmaß der Blutinterferenz auf dem PANTHER System hinsichtlich dieser potenziell interferierenden Substanz zu bestimmen. Frisches Blut wurde Pools der klinischen vaginalen Abstrichproben, nachbearbeiteten Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und Urinproben hinzugesetzt. Dann wurden sie auf potenzielle Assayinterferenz in Abwesenheit und Gegenwart von CT- und GC-Target getestet. Das geschätzte rRNA-Äquivalent von einer

CT-IFU/Assay (5 fg/Assay) bzw. 50 GC- Zellen/Assay (250 fg/Assay) wurde als Zielkonzentration verwendet, da diese Werte die analytische Sensitivität des Assays darstellen. Die Proben wurden auf dem PANTHER System getestet. Alle Proben, die Target-Nukleinsäuren enthielten, waren bei Tests mit einem Gehalt von 10% (Vol.-%) Blut in Abstrichproben oder nachbearbeiteten Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und mit einem Gehalt von 30% (Vol.-%) Blut in Urinproben positiv. Alle Proben, die kein Target enthielten, wurden korrekt als negativ für CT und GC identifiziert. Diese Ergebnisse sind identisch mit denen, die für die das TIGRIS DTS System aufgezeigt wurden, wenn die Proben mit den gleichen Blutmengen versetzt wurden. Blut, das Abstrichproben, Papanicolaou-Abstrichen in PreservCyt-Lösung (PreservCyt Solution liquid Pap) und Urinproben in viel größeren Mengen hinzugesetzt wurde, als sie bei der normalen Probenentnahme erwartet würden, zeigte keine interferierende Wirkung auf die Ergebnisse mit dem PANTHER System.

Verschleppungsstudien für das PANTHER System

Um nachzuweisen, dass das PANTHER System das Risiko falsch positiver Ergebnisse infolge von Verschleppungskontamination auf ein Mindestmaß beschränkt, wurde eine Analysestudie über mehrere Läufe mit gespikten Panels auf drei PANTHER Systemen durchgeführt. Die Verschleppung wurde beurteilt, indem etwa 20% Proben mit hohem GC-Titer zwischen negative Proben gestellt wurden. Es wurden Durchläufe sowohl mit Ansammlungen hoch positiver Proben und Ansammlungen negativer Proben als auch mit einzelnen, im Durchlauf nach einem bestimmten Muster verteilten hoch positiven Proben durchgeführt. Die Proben mit hohem Titer wurden hergestellt, indem STM mit GC-rRNA bei einer Endkonzentration von 5 x 10^5 fg rRNA/Reaktion (rRNA-äquivalent zu 2,5 x 10^5 CFU/mL) versetzt wurde. Die Tests erfolgten anhand von jeweils 5 Durchläufen auf drei PANTHER Systemen mit insgesamt 2936 negativen Proben. Die Gesamtverschleppungsrate betrug 0% bei einem 95%-Vertrauensintervall von 0–0,1%. Vier negative Proben wurden als ungültig berichtet und aus der Berechnung ausgeschlossen.

Literatur

1. **Beem, M. O., and E. M. Saxon**. 1977. Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. NEJM **296**:306-310.
2. **Buimer, M., G. J. J. Van Doornum, S. Ching, P. G. H. Peerbooms, P. K. Plier, D. Ram, and H. H. Lee**. 1996. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by Ligase chain reaction-based assays with clinical specimens from various sites: implications for diagnostic testing and screening. J. Clin. Microbiol. **34**:2395-2400.
3. **Cates, Jr., W., and J. N. Wasserheit**. 1991. Genital chlamydia infections: epidemiology and reproductive sequelae. Am. J. Obstet. Gynecol. **164**:1771-1781.
4. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2002. Screening Tests to Detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections. United States Morbid. and Mortal. Weekly Rep. **51** (RR-15).
5. **Centers for Disease Control and Prevention.** 2011. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2010*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services. November.
6. **Chernesky, M. A., D. Jang, J. Sellors, K. Luinstra, S. Chong, S. Castriciano, and J. B. Mahony**. 1996. Urinary inhibitors of polymerase chain reaction and Ligase chain reaction and testing of multiple specimens may contribute to lower assay sensitivities for diagnosing *Chlamydia trachomatis* infected women. Mol. Cell. Probes. **11**:243-249.
7. **Ching, S., H. Lee, E. W. Hook, III, M. R. Jacobs, and J. Zenilman.** 1995. Ligase chain reaction for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in urogenital swabs. J. Clin. Microbiol. **33**:3111-3114.
8. **Chong, S., D. Jang, X. Song, J. Mahony, A. Petrich, P. Barriga, and M. Chernesky.** 2003. Specimen processing and concentration of *Chlamydia trachomatis* added can influence false-negative rates in the LCx assay but not in the APTIMA COMBO 2 Assay when testing for inhibitors. J. Clin. Microbiol. **41**:778-782.
9. **Crotchfelt, K. A., B. Pare, C. Gaydos, and T. C. Quinn.** 1998. Detection of *Chlamydia trachomatis* by the Gen-Probe AMPLIFIED Chlamydia Trachomatis assay (AMP CT) in urine specimens from men and women and endocervical specimens from women. J. Clin. Microbiol. **36**:391-394.
10. **Farrel, D. J**. 1999. Evaluation of AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR using cppB nested PCR and 16S rRNA PCR. J. Clin. Microbiol. **37**:386-390.

11. **Frommell, G. T., R. Rothenberg, S. Wang, and K. McIntosh**. 1979. Chlamydial infection of mothers and their infants. Journal of Pediatrics **95**:28-32.
12. **Gaydos, C. A., T.C. Quinn, D. Willis, A. Weissfeld, E. W. Hook, D. H. Martin, D. V. Ferraro, and J. Schachter.** 2003. Performance of the APTIMA COMBO 2 Assay for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in female urine and endocervical swab specimens. J. Clin. Microbiol. **41**:304-309.
13. **Goessens, W. H. F., J. W. Mouton, W. I. Van Der Meijden, S. Deelen, T. H. Van Rijsoort-Vos, N. L. Toom, H. Verbrugh, and R. P. Verkooyen.** 1997. Comparison of three commercially available amplification assays, AMP CT, LCx, and COBAS AMPLICOR, for detection of *Chlamydia trachomatis* in first-void urine. J. Clin. Microbiol. **35**:2628-2633.
14. **Holmes, K. K., G. W. Counts, and H. N. Beatz**. 1971. Disseminated Gonococcal infection. Ann. of Intern. Med. **74**:979-993.
15. **Holmes, K. K., H. H. Handsfield, S. P. Wang, B. B. Wentworth, M. Turck, J. B. Anderson, and E. R. Alexander**. 1975. Etiology of nongonococcal urethritis. NEJM **292**:1199-1205.
16. **Hook, E. W., III, and H. H. Handsfield.** 1999. Gonococcal infections in the adult. p. 458. *In* K. Holmes *et al.* (eds.) Sexually Transmitted Diseases. McGraw Hill, New York, NY.
17. **Jaschek, G., C. A. Gaydos, L. E. Welsh, and T. C. Quinn.** 1993. Direct detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from symptomatic and asymptomatic men by using a rapid polymerase chain reaction assay. J. Clin. Microbiol. **31**:1209-1212.
18. **Krauss, S. J., R. C. Geller, G. H. Perkins, and D. L. Rhoden.** 1976. Interference of *Neisseria gonorrhoeae* growth by other bacterial species. J. Clin. Microbiol. **4**:288-295.
19. **Mahony, J., S. Chong, D. Jang, K. Luinstra, M. Faught, D. Dalby, J. Sellors, and M. Chernesky**. 1998. Urine specimens from pregnant and nonpregnant women inhibitory to amplification of *Chlamydia trachomatis* nucleic acid by PCR, Ligase chain reaction, and transcription-mediated amplification: identification of urinary substances associated with inhibition and removal of inhibitory activity. J. Clin. Microbiol. **36**:3122-3126.
20. **Masi, A. T., and B. I. Eisenstein.** 1981. Disseminated Gonococcal Infections (DGI) and Gonococcal Arthritis (GCA): II Clinical Manifestations, Diagnosis, Complications, Treatment and Prevention. Semin. Arthritis Rheum. **10**:173.
21. **McCurdy, Brenda W.** 1997. Cumitech Guide on Verification and Validation of Procedures in the Microbiology Laboratory. February, 1997, American Society for Microbiology. ASM Press.
22. **National Committee for Clinical Laboratory Standards**. 1999. NCCLS EP5-A: Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline (Vol. 19, No. 2).
23. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2002. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance: Approved Guideline for additional Guidance on Appropriate Internal Quality Control Testing Practices.
24. **National Committee for Clinical Laboratory Standards**. 2004. NCCLS EP5-A2: Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline (2nd edition, Vol. 24, No. 25).
25. **Peterson E. M., V. Darrow, J. Blanding, S. Aarnaes, and L. M. de La Maza.** 1997. Reproducibility problems with the AMPLICOR PCR *Chlamydia trachomatis* test, J. Clin. Microbiol. **35**:957-959.
26. **Schachter, J.** 1985. Chlamydiae (Psittacosis-Lymphogranuloma Venereum-Trachoma group), p. 856-862. *In* E. H. Lennette, et al. (ed.), Manual of Clinical Microbiology, 4th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
27. **Schachter, J., and M. Grossman.** 1981. Chlamydial infections. Ann. Rev. Med. **32**:45-61.
28. **Schachter, J.** 1978. Medical progress: chlamydial infections (third of three parts). NEJM **298**:540-549.
29. **Schachter, J., E. C. Hill, E. B. King, V. R. Coleman, P. Jones, and K. F. Meyer.** 1975. Chlamydial infection in women with cervical dysplasia. Am. J. Obstet. Gynecol. **123**:753-757.
30. **Stary, A., E. Schuh, M. Kerschbaumer, B. Gotz, and H. Lee**. 1998. Performance of transcription-mediated amplification and Ligase chain reaction assays for detection of chlamydial infection in urogenital samples obtained by invasive and noninvasive methods. J. Clin. Microbiol. **36**:2666-2670.
31. **Toye, B., W. Woods, M. Bobrowska, and K. Ramotar.** 1998. Inhibition of PCR in genital and urine specimens submitted for *Chlamydia trachomatis* testing. J. Clin. Microbiol. **36**:2356-2358.
32. **Verkooyen, R. P., A. Luijendijk, W. M. Huisman, W. H. F. Goessens, J. A. J. W. Kluytmans, J. H. Rijsoort-Vos, and H. A. Verbrugh.** 1996. Detection of PCR inhibitors in cervical specimens by using the AMPLICOR *Chlamydia trachomatis* assay. J. Clin. Microbiol. **34**:3072-3074.
33. **Vincelette, J., J. Schirm, M. Bogard, A. Bourgault, D. Luijt, A. Bianchi, P. C. Van Voorst Vader, A. Butcher, and M. Rosenstraus.** 1999. Multicenter evaluation of the fully automated COBAS AMPLICOR PCR test for detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens. J. Clin. Microbiol. **3**:74-80.
34. **Yuan, Y., Y-X. Zhang, N. G. Watkins, and H. D. Caldwell.** 1989. Nucleotide and deduced amino acid sequences for the four variable domains of the major outer membrane proteins of the 15 *Chlamydia trachomatis* serovars. Infect. Immun. **57**:1040-1049.

Gen-Probe Incorporated
San Diego, CA 92121 USA
US- und internationale Kontaktinformationen:
Kundendienst: +1 858 410 8002
customerservice@gen-probe.com
Technischer Kundendienst: +1 858 410 8511
technicalsupport@gen-probe.com
Gebührenfreie Nummern für Anrufe aus USA und Kanada:
Kundendienst: +1 800 523 5001
Technischer Kundendienst: +1 888 484 4747
www.gen-probe.com

CE 0843

EC REP

EMERGO EUROPE
Molenstraat 15
2513 BH Den Haag
Niederlande

GEN-PROBE, GEN-PROBE und das Design, APTIMA, APTIMA und das Design, APTIMA COMBO 2, DTS, LEADER, PACE, PANTHER, SB100 und TIGRIS sind Marken von Gen-Probe Incorporated.
eppendorf (stilisiert) und REPEATER sind Marken der Eppendorf AG.
PRESERVCYT und THINPREP sind Marken der Hologic, Inc.
TECAN und FREEDOM EVO sind Marken der Tecan Group AG.

Alle anderen Marken, die möglicherweise in dieser Packungsbeilage erscheinen, sind das Eigentum ihrer jeweiligen Besitzer.

© 2001-2013 Gen-Probe Incorporated

502183DE Rev. C

2013-04